

Aus dem Institut für Toxikologie und
Embryonalpharmakologie
Komm. Leiter: Prof. Dr. D. Neubert

Schwangerschaftsspezifische Veränderungen der Antipyrinkinetik beim Menschen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Winfried Loock
aus Braunschweig

1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548822_0042

Aus dem Institut für Toxikologie und Embryonalpharmakologie

Komm.Leiter: Prof. Dr. D. Neubert

Schwangerschaftsspezifische Veränderungen der Antipyrinkinetik
beim Menschen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Winfried Loock
aus Braunschweig

Referent: Prof. Dr. H.Nau

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. I.Roots

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 14.10.85

Einleitung

1. Die Kindheit

1.1 Die Kindheit

1.2 Die Jugend

1.3 Die Ehe

1.4 Die Familie

2. Die Jugend

2.1 Die Jugend

2.2 Die Jugend

2.3 Die Jugend

meiner Mutter gewidmet

2.4 Die Jugend

2.5 Die Jugend

2.6 Die Jugend

2.7 Die Jugend

2.8 Die Jugend

2.9 Die Jugend

2.10 Die Jugend

2.11 Die Jugend

3. Die Jugend

3.1 Die Jugend

3.2 Die Jugend

3.3 Die Jugend

3.4 Die Jugend

3.5 Die Jugend

4. Die Jugend

5. Die Jugend

Inhaltsverzeichnis

	Seite
EINLEITUNG	1
GEGENSTAND UND METHODDIK	6
Auswahl des Kollektivs	6
Versuchsaufbau	7
Antipyrin-Nachweis	8
Hormone	11
ERGEBNISSE	11
Screening-Untersuchungen	11
Gaschromatographie	16
Konzentrations-Zeit-Diagramme	19
Pharmakokinetik von Antipyrin	31
Resorption und Verteilung	31
Konzentrationsabfall	33
Einflußfaktoren auf die Pharmakokinetik	37
Relative Veränderungen der Kinetik	40
Einflüsse auf die relativen Veränderungen	41
Zusammenhang der pharmakokinetischen	
Parameter	44
Hormonkonzentrationen	45
DISKUSSION	47
Antipyrin als Indikator der hepatischen	
Monooxygenasen	47
Resultate	59
Leberfunktionstests	60
Antipyrin test in graviditate	67
ZUSAMMENFASSUNG	77
LITERATUR	79

EINLEITUNG

Obwohl es zu den medizinischen Grundüberzeugungen gehört, in der Schwangerschaft möglichst keine Medikamente zu verordnen, nehmen rund 80% aller Schwangeren im 1. Trimenon ein oder mehrere Medikamente ein, nicht gerechnet Teezubereitungen, Salben und Vitamine. Dabei machen Medikamente gegen leichtere Beschwerden oder Störungen wie Übelkeit und Erbrechen, Erkältungen etc. den Löwenanteil aus (DFG-Forschungsbericht 1977).

Seit langem sind veränderte Arzneimittelwirkungen während der Schwangerschaft bekannt, und es wird vermutet, daß Veränderungen der pharmakokinetischen Faktoren Absorption, Distribution, Metabolismus und Elimination nicht allein auf hochwirksame Pharmaka wie Antikonvulsiva (Eadie et al. 1977), sondern unspezifisch auf alle körpereigenen und körperfremden Substanzen wirken (Krauer et al. 1980).

Sorgfältige Beobachtungen über die ganze Schwangerschaft konnten ein Bild dieser Auswirkungen auf die Pharmakokinetik entwerfen, das allerdings noch weit davon entfernt ist, vollständig zu sein.

Von Stoffen, die vorwiegend über die Nieren ausgeschieden werden, wie z.B. viele Antibiotika, sind erhöhte Ausscheidungsraten in der Schwangerschaft bekannt und müssen klinisch berücksichtigt werden (Philipson 1977). Vorwiegend über die Leber ausgeschiedene Substanzen verhalten sich sehr unterschiedlich: Manche werden beschleunigt, andere verlangsamt ausgeschieden.

Übereinstimmende Daten ergeben z.B. eine verlangsamte Ausscheidung für Coffein in der Schwangerschaft. Hier war es möglich, eine Verlaufskurve über die ganze Schwangerschaft zu erstellen.

Im Verlauf der Schwangerschaft sinkt die Clearance von Coffein; nach der Geburt stellen sich rasch Kontrollwerte ein (Aldridge et al. 1981, Abb.1).

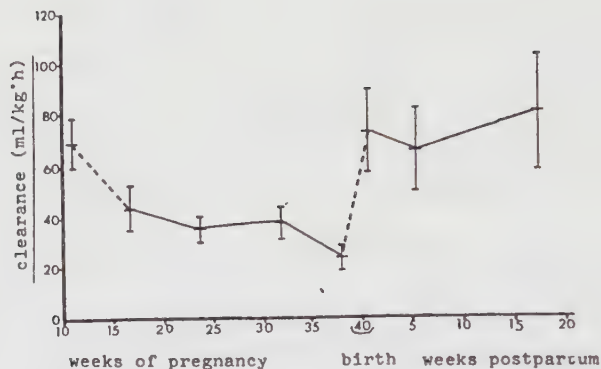


Abb. 1: Clearance of caffeine during and after pregnancy. Means and standard errors are indicated by bars. The interrupted line connecting the subjects studied in first trimester to those evaluated thereafter signifies that they represent distinct groups. The interrupted line around the time of birth emphasizes that we do not know whether recovery occurs just before or just after birth. (Aldridge et al. 1981)

Mit Substanzen, die nicht zum täglichen Gebrauch zählen, kann man solche Verlaufskurven aus ethischen Gründen nicht experimentell erstellen. Es bleiben für solche Untersuchungen Substanzen übrig, die aus therapeutischen Gründen gegeben werden müssen, endogen produzierte Stoffe, deren Ausscheidung gemessen werden kann, sowie Umweltgifte, deren Einfluß man sich nicht entziehen kann.

Neben Plasmaspiegelverläufen sowie der Harnausscheidung bei gleichmäßiger Dosierung (Nau et al. 1982) und Clearance-Berechnungen (Abb. 2) sind pharmakokinetische Untersuchungen mit markierten Isotopen (Wittfoht et al. 1982) eine weitere Möglichkeit, veränderte Ausscheidungsraten zu erkennen, bevor es zu klinischen Manifestationen kommt. Auch können gefahrlos endogene Produktionsraten von D-Glukarsäure (Davis et al. 1973) oder 6 β -Hydroxycortisol (Hunter 1976) gemessen werden und Rückschlüsse auf die aktuelle Leberleistung erlauben.

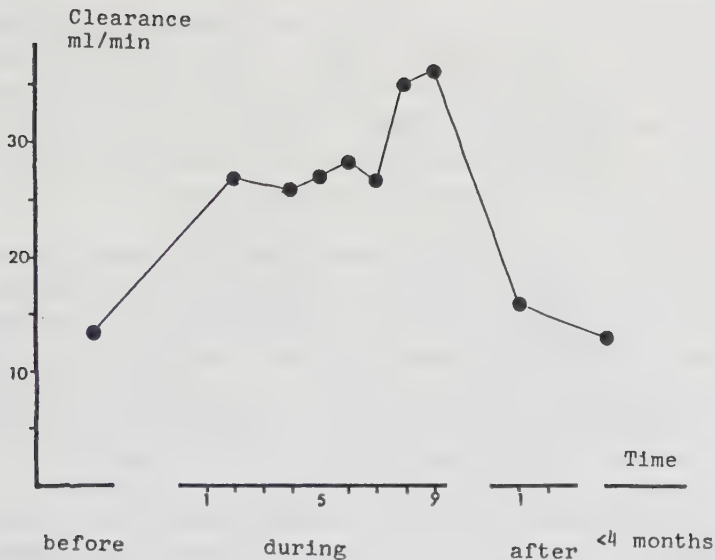


Abb.2: Die Mittelwerte von 23 Patientinnen unter Diphenylhydantoin-Therapie vor, während und nach der Schwangerschaft: In der Schwangerschaft steigen die Clearance-Raten auf mehr als das Doppelte an (Dam et al. 1975).

Auch die laborchemischen Routineuntersuchungen (Song et al. 1969) tragen zu größerer Klarheit über die pharmakokinetischen Prozesse bei.

Für die Messung von Umweltgiften steht das DDT, dessen Metabolit pp'-DDE Aufschluß über die hepatische Enzymaktivität geben soll: Erhöhte Konzentrationen sprechen für erhöhte Umsatzraten und vice versa (Hunter 1976).

All diese Ansätze umgehen die ethische Problematik, in der Schwangerschaft exogene Testsubstanzen zu applizieren. In der vorliegenden Arbeit werden Ergebnisse des Antipyrin-Tests vorgelegt, der nach Billigung durch die zuständige Ethikkommission bei Schwangeren durchgeführt wurde, die vor einer Abortio aus soziomedizinischen Gründen standen. Nach Abbruch der Schwangerschaft dienten sie in einem wiederholten Testprogramm der eigenen Kontrolle.

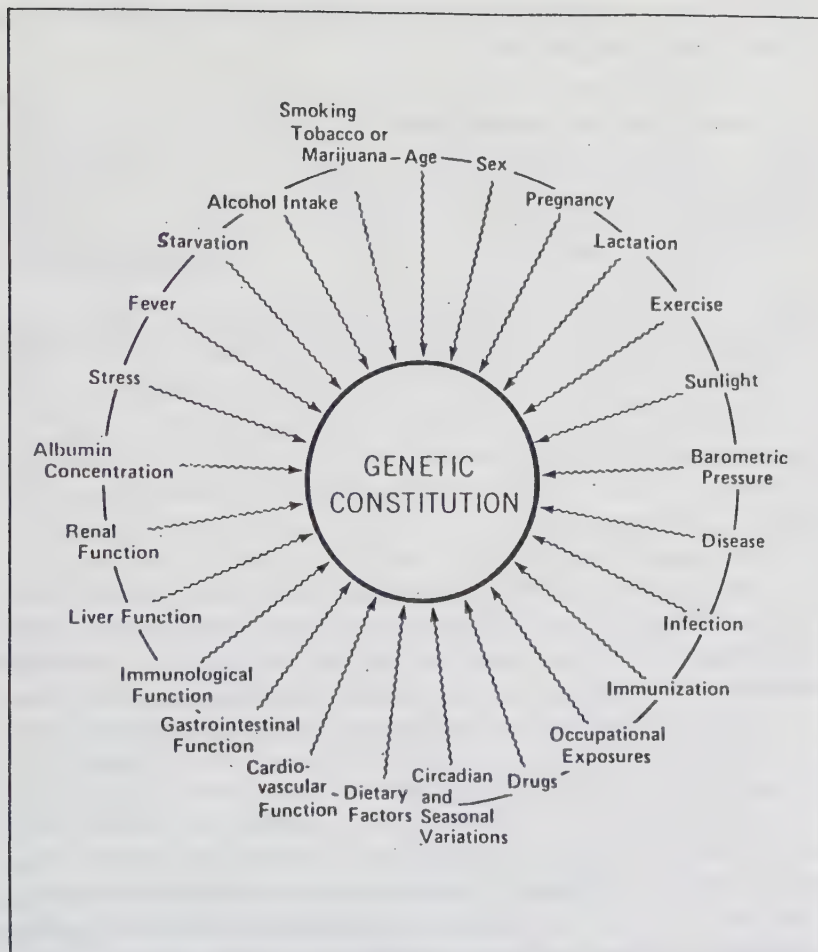
Mit dem Antipyrin-Test wird indirekt das Fremdstoff-abbauende Enzymsystem der Leber gemessen (Vesell 1979), dessen Aufgabe darin liegt, Substrate in Metabolite mit größerer Polarität umzuwandeln, um deren Ausscheidung zu fördern. Im allgemeinen wird dieser Prozeß als Detoxikation verstanden, doch können ebenso gut toxische Metabolite auftreten (Ullrich 1977).

An diesem Enzymsystem sind in erster Linie die Isoenzyme des Cytochrom P-450 beteiligt, die im glatten endoplasmatischen Retikulum der Leberzellen, der Mikrosomenfraktion, lokalisiert sind. Von induzierenden Faktoren dieses Systems ist sowohl eine breite Spezifität bekannt (Greim 1980), als auch eine hohe Spezifität, die auf substratspezifisch unterschiedliche Bindungsaffinitäten der Isoenzyme zurückgeführt wird (Coon 1981).

Insgesamt sind die Vorgänge am Ort der Metabolisierung, innerhalb dieses Enzymsystems, noch nicht vollständig verstanden, was nicht nur mit bis heute unzureichender Charakterisierung der Isoenzyme, sondern auch mit der Unzahl an konkurrierenden Substraten zusammenhängt, deren Vielfalt durch neu entwickelte und verbreitete Chemikalien ständig zunimmt (Lu und West 1980, Netter 1980).

In dieser Situation der komplexen und oft unverstandenen Interdependenzen auf der Ebene der enzymatischen Umsetzungen kann die vorliegende Untersuchung dazu beitragen, schwer erhältliche Daten zu sammeln, um einzelne Prozesse der Leberfunktion in der Schwangerschaft durch Antipyrin als Modellsubstanz zu erhellen (Brodie, Axelrod 1950a). Es kann nicht der Anspruch sein, direkte Schlüsse auf die Metabolisierung anderer Substanzen in der Schwangerschaft zu ziehen; dazu sind die beteiligten Prozesse viel zu komplex und different. Es soll vielmehr die physiologisch einfache und unter vielen besonderen Bedingungen gut untersuchte Pharmakokinetik des Antipyrin (Dokumente 1976) dazu benutzt werden, einen Beitrag zur Darstellung der Schwangerschaft als Einflußfaktor des Arzneimittelabbaus zu leisten. Einen Überblick über die vielfältigen teils untersuchten und teils vermuteten Einflußfaktoren auf die Antipyrin-Pharmakokinetik gibt die Abb. 3.

Abb. 3:



this circular design suggests the multiplicity of either well established or suspected host factors that may influence drug response in man. A line joins all such factors in the outer circle to indicate their close inter-relationship. Arrows from each factor in the outer circle are used to indicate that effects of each host factor on drug response may occur at multiple sites and through different processes that include drug absorption, distribution, metabolism, excretion, receptor action, and combinations thereof. (Vesell, 1982)

Im einzelnen versucht die Arbeit, folgenden Fragen nachzugehen:

- 1) Hat die Schwangerschaft einen meßbaren Einfluß auf die Pharmakokinetik von Antipyrin, treten Veränderungen schon in der Frühschwangerschaft auf?
- 2) Reagieren alle Probandinnen uniform oder bilden sich Gruppen unterschiedlicher Reaktionen?
- 3) Läßt sich eine Tendenz erkennen und ist diese mit Ergebnissen aus der Spätschwangerschaft vereinbar?
- 4) Lassen sich Veränderungen in Begriffen der Enzyminduktion bzw. -inhibition ausdrücken?
- 5) Gibt es einen Zusammenhang mit veränderten Hormonkonzentrationen im zirkulierenden Blut?

GEGENSTAND UND METHODIK

Auswahl des Kollektivs

An der Untersuchung nahmen 11 schwangere Frauen, Woche 6 bis 13 p.m., im Alter von 21 bis 43 Jahren teil. Die Frauen wurden im Anschluß an die Beratung und Indikationsstellung zum Schwangerschaftsabbruch nach Paragraph 218 StGB über den Antipyrin-test informiert und um ihre Mitarbeit gebeten. Nach einer genauen Aufklärung über Wesen und Gefahren des Tests gaben sie ihr schriftliches Einverständnis.

Die Probandinnen mußten gesund sein, in stabilen Lebensgewohnheiten leben und die Bereitschaft zur zuverlässigen Kooperation mitbringen. Sie durften nicht unter einer Medikation einschließlich oraler Kontrazeption stehen bzw. eine solche planen. Es wurden nur solche Raucherinnen eingeschlossen, deren Rauchgewohnheiten bei beiden Tests unverändert geblieben waren. Jede Änderung von Ernährungsgewohnheiten, körperlicher Betätigung etc. mußte protokolliert werden.

Versuchsaufbau

Jeweils an zwei Zeitpunkten wurde die Pharmakokinetik von Antipyrin nach einem identischen Protokoll bestimmt. Bis 48 Stunden vor der Abruptio fand die erste Untersuchung und frühestens nach der ersten Regelblutung, d.h. nach der Adaptation an die Verhältnisse außerhalb der Schwangerschaft, fand die zweite Untersuchung statt. Bei der zweiten Untersuchung wurden die Zyklusphasen von Ovulation und Menstruation vermieden. Der Test fand jeweils ambulant statt, so daß die normalen Lebensgewohnheiten beibehalten wurden.

Das Protokoll umfaßte genaue Anamnese, klinische und laborchemische Untersuchung (Tabelle 1) und die Entnahme von Leerwerten, bevor eine wässrige Lösung von 900 mg Antipyrin (Hoechst, Frankfurt) mit 200 ml Wasser eingenommen wurde. Bei einer zweiten Gruppe wurde die Dosis auf 240 mg intravenös und 60 mg ^{13}C -markiertes Antipyrin per os mit 100 ml Wasser aufgeteilt, um die Resorption von Antipyrin in der Schwangerschaft zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung liegen noch nicht vor. Die niedrigere Dosierung konnte gewählt werden, nachdem die Empfindlichkeit der Methode überprüft war, sowie um Kosten des teuren ^{13}C -Antipyrin zu sparen. Der Test wurde morgens gegen 9.00 Uhr mit Antipyringabe begonnen, es folgten Blutentnahmen 1/4, 1/2, 1, 3, 5, 7, 9, 12, 24 Std. danach.

Für die Blutentnahmen wurde eine Venenverweilkanüle "Viggo", Braun, Melsungen, gelegt, die ersten 5 ml wurden verworfen, dann 4,5 ml in Monovetten, Saarstedt, mit 0,5 ml NaCiträt gesammelt. Die Kanüle wurde nach jeder Blutentnahme mit 2,5 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült.

Urin wurde nach Leerwertentnahme quantitativ in zwei 24-Std.-Portionen in Kunststoffbehältern mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (Natriumdisulfit p.a. von Merck, Darmstadt) -Zusatz gesammelt, um der Oxidation vorzubeugen.

Die Blutproben wurden zentrifugiert (10 min. bei 3000 U/min) und das Plasma bei -18°C gelagert. Vom Sammelurin wurden Proben

in Plastikröhrchen ebenfalls bei -18°C gelagert. In Plastikröhrchen wird die Adsorption von Metaboliten an Glas vermieden (Danhof et al. 1979). Jeweils am Ende einer Testperiode wurde die Verträglichkeit des Tests eingeschätzt.

Antipyrin-Nachweis

Jeweils an einem Tag wurden eine Eichkurve mit Isopropylantipyrin als internem Standard und die Proben einer Patientin in und außerhalb der Schwangerschaft bestimmt. Es wurden Untersuchungen zur Verlässlichkeit der Methode durchgeführt.

Behandlung der Proben

Auftauen bei Raumtemperatur

↓
300 μl Plasma + 100 μl 3N NaOH + 1 ml Äthylazetat mit
1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Isopropylantipyrin als internem Standard

↓
10 min. schütteln

↓
2 min. zentrifugieren

↓
Lösungsmittelphase abpipettieren und bei 37°C unter
 N_2 -Strom evaporieren

↓
Lösung in 50 μl Äthylazetat

↓
1 μl Injektion in GC

Nach demselben Schema wird Antipyrin-freies Plasma aufgearbeitet, einmal mit und einmal ohne Isopropylantipyrin als internem Standard. Diese Proben dienen als Leerwert bzw. der Identifikation des Internen-Standard-Peaks. Die Eichproben folgen ebenfalls dem angegebenen Schema, hier wird das Plasma in einer Verdünnungsreihe auf Antipyrinkonzentrationen von 20, 10, 5, 2.5, 1.25 und 0.625 $\mu\text{g}/\text{ml}$ gebracht.

Verwendete Chemikalien:

NaOH, p.a., von Merck, Darmstadt

Äthylazetat, p.a., von Merck, Darmstadt

Antipyrin von Hoechst, Frankfurt

Isopropylantipyrin von Hoechst, Frankfurt;

^{13}C -Antipyrin von MSD, Canada Limited Isotope, Montreal.

Gaschromatographie

Es wurde ein Gaschromatograph Carlo Erba Fractovap, Series 2150 mit PN-Detektor verwendet und eine Säule der Dimension 2m x 2mm ϕ , gepackt mit SP 2250 DB auf 100/120 Supelcoport von Supelco, Bellefonte, Pa.; Detektor und Injektor hatten 300°C, die Säule konstant 210°C. Das PND supply von Elmer Perkins hatte eine Spannung von 630 (ungeeichte Skala) und war N-selektiv geschaltet. Der H₂-Strom betrug 2 ml/min., Luftstrom 200 ml/min., N₂-Strom als Trägergas 50 ml/min.

Nach Einführung der Methode durch Huffman et al. 1974 und Lindgren et al. 1974 wurden Modifikationen von Shively et al. 1979, Staiger et al. 1980 und Abernethy et al. 1981 beschrieben, die hier angewendet wurden.

Meßvorgang

Die Peaks wurden bei 10 mm/min Papiervorschub in unterschiedlicher Verstärkung aufgezeichnet. Jede Meßreihe setzte eine Eichreihe und die Identifikation der Peaks von Antipyrin und Isopropylantipyrin voraus. Die Messungen fanden in vermuteter aufsteigender Konzentration statt. Die Peakhöhen wurden als Antipyrin/Isopropylantipyrin ins Verhältnis gesetzt. Im Eichdiagramm erschien das Peakverhältnis aufgetragen auf die Konzentration der Eichproben (Abb.4).

Aus der Eichkurve wurden die Antipyrinkonzentrationen der Proben durch lineare Regression aus dem Peakverhältnis Antipyrin/Isopropylantipyrin ermittelt (Taschenrechner TI 51 III, Texas Instruments). Der Verdünnungseffekt durch das flüssige Natriumcitrat in den Monovetten wurde mit dem Faktor 10/9 für die Konzentrationen ausgeglichen. Die Ergebnisse der Probenmessungen wurden als Konzentrationen über der Zeit nach Antipyrin-Gabe in halblogarithmischem Maßstab aufgetragen. Aus dem Teil des terminalen Konzentrationsabfalls der erhaltenen Kurve wurden die pharmakokinetischen Parameter errechnet. Ausreißer gingen nicht in die Berechnung ein (Abb.5).

Mit dem Taschenrechner wird die Steigung der Ausgleichsgeraden berechnet. Sie folgt der allgemeinen logarithmierten Funktion

$$y = y_0 \cdot e^{-k_e t}$$

Die fiktive Anfangskonzentration C_0 ist der Schnittpunkt der Ausgleichsgeraden mit der Ordinate y am Punkt y_0 , so daß $C_0 = y_0$. Die Halbwertszeit wird als die Zeit definiert, nach der C_0 (oder y_0) halbiert ist:

$$\frac{y_0}{2} = y_0 \cdot e^{-k_e (t_{1/2})}$$

ergibt nach Division und Logarithmieren

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e} \text{ [h]}$$

k_e ist die Eliminationskonstante. Mit

$$k_e = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} \text{ [h}^{-1}\text{]}$$

verhalten sich $t_{1/2}$ und k_e umgekehrt proportional. Das scheinbare Verteilungsvolumen wird als Verhältnis der Dosis D zur fiktiven Anfangskonzentration beschrieben

$$V_d = \frac{D}{C_0} \text{ [l]}$$

Als Distributionskoeffizient wird das Verteilungsvolumen auf das Körpergewicht (KG) bezogen.

$$V_d = \frac{D}{C_0 \cdot \text{KG}} \text{ [l} \cdot \text{kg}^{-1}\text{]}$$

Im folgenden ist mit V_d der Distributionskoeffizient gemeint. Die Clearance ist das virtuelle Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit von Antipyrin geklärt wird. Sie wird als Produkt von Eliminationskonstante und Distributionskoeffizient berechnet:

$$Cl = k_e \cdot V_d \cdot 1000 \cdot \text{[ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}\text{]}.$$

Als pharmakologisch bedeutsame Größen werden berechnet:

$t_{1/2}$ -Halbwertszeit [h]

Cl_{tot} -Clearance totalis $\text{[ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}\text{]}$

V_d -Distributionskoeffizient $\text{[l} \cdot \text{kg}^{-1}\text{]}$

Bei Berechnung der Clearance wird die totale Clearance gleich der intrinsischen Clearance der Leber gesetzt, da die Resorption fast vollständig ist und der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für die Elimination die Metabolisierung in der Leber ist (Wilkinson und Shand 1975). Bei ungefähr 5 % renaler Ausscheidung unveränderten Antipyrins liegt hier eine geringe absolute Überschätzung der intrinsischen Clearance vor.

Hormone

Zusätzlich zu den Antipyrinmessungen wurden aus den Leerwertplasmaproben die Hormone Östrogen (als Östradiol) und Progesteron gemessen. Die Messungen führte Professor Dr. M. Schmidt-Gollwitzer nach der von ihm beschriebenen Methode durch (Schmidt-Gollwitzer 1978). Es handelt sich dabei um die Hormonbestimmung mittels Radioimmunassay.

Dabei werden die Steroidhormone mit einem organischen Lösungsmittel (Diäthyläther) aus dem Serum extrahiert, von der wässrigen Phase getrennt und evaporiert. Dann werden eine Tracerlösung und spezifische Antiseren zugegeben, die keine Kreuzreaktionen mit anderen Steroiden aufweisen. Nach einer Inkubationszeit wird die nicht verbrauchte Tracerlösung abgetrennt, und die Antigen-Antikörper-Komplexe werden in einem Szintillationszähler gemessen. Über eine Eichkurve wird auf die Hormonkonzentrationen im Serum geschlossen.

ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der Screening-Untersuchungen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Probandin 6 MK gab die Tragzeit mit 8 Wochen p.m. an, hatte jedoch vier Wochen vor dem Antipyrin-Test eine schwache genitale Blutung. Es ist nicht sicher möglich, die Schwangerschaftsdauer auf 4 oder 8 Wochen festzulegen. Probandin 7 KK wies eine klinisch nicht erklärbare γ GT-Erhöhung auf (schwanger 77, nicht

schwanger 65 U/l). Die klinischen, laborchemischen und anamnestischen Befunde waren ansonsten unauffällig (Vesell 1982). Durchgängig gaben die Frauen eine regional übliche Mischkost an ohne Bevorzugung bestimmter Kohlsorten oder auf dem Holzkohlegrill bereiteter Gerichte, die eine Enzyminduktion bewirken können (Conney et al. 1977, Pantuck et al. 1979, Kappas et al. 1978). Bei beiden Tests waren alle Frauen mobil, ohne besonderen körperlichen Stresssituationen ausgesetzt zu sein, so daß eine vergrößerte Leberleistung sowohl durch körperliche Ruhe als auch durch Training ausgeschlossen schien (Frenkl et al. 1980; Elfström, Lindgren 1978).

Durch die bevorstehende Abtreibung waren alle Frauen beim ersten Test psychisch belastet, ein schwer faßbarer Faktor. Die bisherigen Schwangerschaftsverläufe waren unauffällig, sechs Frauen gaben Nausea an, keine Vomitus. Die Indikationen für den Schwangerschaftsabbruch wurden in 9 Fällen in einer schweren Notlage gestellt. Probandin 2 UB hatte bis zur 4. Woche p.m. das Malariamittel Fansidar genommen, von dem teratogene Wirkungen befürchtet wurden. Bei Probandin 9 MB waren drei vorangegangene Kaiserschnittentbindungen die Indikation zu Abortio und Sterilisation. Die Probandinnen hatten vor beiden Tests wenigstens einen Monat keinerlei Medikamente zu sich genommen.

Die Rauchgewohnheiten waren gleich geblieben, die Steigerung von 20 auf 30 Zigaretten am Tag bei Probandin 3 IS wurde als nicht relevant bezüglich der Enzyminduktion durch Zigarettenrauch betrachtet (Jusko 1977). Es gab vier Raucherinnen (3IS, 4SR, 8SG, 9MB). Vier Frauen gaben gelegentlichen Alkoholkonsum an (1MP, 4IS, 5BD, 11JL), die anderen tranken überhaupt keinen Alkohol. Alkohol gilt als milder Enzyminduktor (Vestal et al. 1975). Auch diese Angaben veränderten sich nicht. Alle Frauen nahmen regelmäßig Tee oder Kaffee zu sich, die Probandinnen 3IS und 10VC gaben besonders hohen Konsum an (>5 Tassen/Tag). Möglicherweise bewirkt auch Coffein eine leichte Enzyminduktion. Bei keiner der Frauen konnte eine berufliche Belastung mit induzierenden Stoffen eruiert werden wie mit Schwermetallen,

Tab.1: Probandinnen-Daten

	1MP	2UB	3IS	4SR	5BD	6MK	7KK	8SG	9MB	10VC	11JL
Alter(Jahre)	31	26	23	25	29	24	43	30	25	21	25
Größe (cm)	165	164	170	163	168	170	171	181	167	162	170
Gewicht kg											
Schwanger(P)	61	58	63.5	52	58.1	113.2	61	64.5	58	65.5	67
nicht schw.(NP)	60	57	62.5	51.5	60	113.4	60.5	67.4	52.8	65.2	67
1.Test:Schwangerschaftswoche (* berechnet) (**sonographisch)	9*	10/11**	8**	8/9**	6*	8*	13**	9**	11**	10**	7*
2.Test:Woche nach Abort;	12	10	14	10	15	10	20	11	18	7	6
Zyklustag	22	9	7	7	7	31/35	7	8	7	9	5
Rauchen P	-	-	20	25	-	-	-	10	20	-	-
NP	-	-	30	25	-	-	-	10	20	-	-
Alkohol	gelegentl.	-	gelegentl.	-	gelegentl.	-	-	-	-	-	gelegentl.
Coffein	+	+	++	+	+	+	+	+	+	++	+
Medikamente incl.oraler Contraceptiva	P -	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Blutdruck P	120/90	110/70	105/75	115/75	105/80	130/80	120/85	120/80	95/45	130/70	125/75
NP	115/80	110/70	115/70	120/70	85/60	130/80	115/70	115/90	90/50	95/40	130/80
Herzrate P	80	80	60	92	80	68	96	96	84	88	88
[Schläge/min]	80	76	80	80	68	76	80	96	80	88	92
Atenzüge P	18	20	18	16	16	16	16	20	18	16	16
[min-1] NP	20	16	20	16	12	18	16	16	16	14	14
frühere Schwangerschaften	1	0	0	1	0	0	1	0	3	1	2
Nausea in graviditate	-	-	+	-	+	-	-	+	+	+	+

Tab.1 (Fortsetzung)

Indikation zum Abort	1MP	2UB	3IS	4SR	5BD	6MK	7KK	8SG	9MB	10VC	11JL
	socio-med.	med.	socio-med.	socio-med.	socio-med.	socio-med.	socio-med.	socio-med.	med.	socio-med.	socio-med.
<u>Laboruntersuchungen:</u>											
<u>Hämoglobin</u>											
P	12.6	11.8	14.4	15.4	14.0	13.2	13.6	12.0	12.6	13.3	12.9
NP	12.8	12.9	15.6	12.6	14.6	12.6	12.7	13.2	12.9	12.9	12.2
<u>Hämatokrit</u>											
P	38	36	45	48	40	39	39.1	38	38	40	40
NP	40	43	45	41	42	38	37	41	40	40	38
<u>Erythrozyten</u>											
P	3.6	3.95	5.5	6.28	4.3	4.02	4.25	3.97	3.9	4.32	4.52
NP	3.8	4.41	5.94	5.45	5.27	3.62	4.64	4.08	4.11	4.98	3.68
<u>Leukozyten</u>											
P	7.15	5.95	7.8	6.9	4.8	5.5	5.9	8.9	8.2	10.7	6.4
NP	3.3	3.65	12.4	13.35	5.7	5.4	5.2	4.3	5.3	9.4	7.0
<u>Thrombozyten</u>											
P	299	265	186	245	233	221	211	312	187	329	271
NP	191	187	218	194	203	235	235	320	214	254	257
<u>K⁺</u>											
P	3.85	3.8	3.85	3.8	3.8	3.7	4.0	4.05	3.7	4.2	4.45
NP	4.65	3.8	4.5	4.6	3.65	3.95	4.35	3.6	3.9	4.4	3.7
<u>Na⁺</u>											
P	136	130	132	136	130	141	140	132	138	136	135
NP	133	133	139	137	140	140	144	132	133	139	138
<u>Kreatinin</u>											
P	1.06	1.11	0.95	1.06	1.22	0.7	0.5	1.16	1.1	1.0	1.16
NP	1.33	1.11	1.2	0.95	1.2	1.11	1.05	1.22	1.0	0.84	1.00
<u>Gesamteiweiß</u>											
P	7.8	5.9	6.1	6.5	6.0	6.5	6.6	6.8	6.5	6.9	7.0
NP	6.9	6.4	7.0	7.5	6.2	6.3	6.5	6.5	7.1	7.0	6.3
<u>Bilirubin</u>											
P	<0.5	<0.5	0.25	<0.5	0.5	0.4	0.37	<0.5	<0.5	0.3	<0.5
NP	<0.5	<0.5	0.45	<0.5	<0.5	<0.5	0.3	0.2	<0.5	<0.5	<0.5
<u>SGOT</u>											
P	10	4	7	6	10	8	14	10	7	7	10
NP	14	5	10	14	8	10	9	7	8	6	6

[illegible]

Narkosegasen o.ä. (Alvares et al. 1978). Die zweite Untersuchung fand zwischen der 6. und 20. Woche post abrasionem je nach individuellen Gegebenheiten statt. Der jeweilige Zyklustag geht aus Tab.1 hervor. Eine Veränderung des Antipyrin-Abbaus während des Zyklus wurde diskutiert, ist aber nicht sehr wahrscheinlich (Riester et al. 1980). Alle Frauen vertrugen den Test gut.

Gaschromatographie

Verlässlichkeit der Methode

a) Variation an einem Tag

12 identische Proben werden an einem Tag aufgearbeitet und gemessen (Tab.2).

TAB.2		Antipyrin/Isopropylantipyrin $\hat{=}$ 1.6 μ g/ml
Mittelwert	0.245	
[AP/IPAP Peakhöhe]		
Variation [%]	7	
n Proben	12	

b) Von-Tag-zu-Tag-Variation

Identische Proben werden an verschiedenen Tagen gemessen (Tab.3).

TAB.3					
Einwaage [μ g/ml]	20	10	5	2.5	1.25
Mittelwert μ g/ml	19.7	9.6	4.4	2.1	0.9
Variation %	1	8	8	13	18
n Proben	9	13	13	14	13

c) Die Identifikation der Substanzen durch charakteristische Peaks ist exemplarisch in Abb.4 dargestellt.

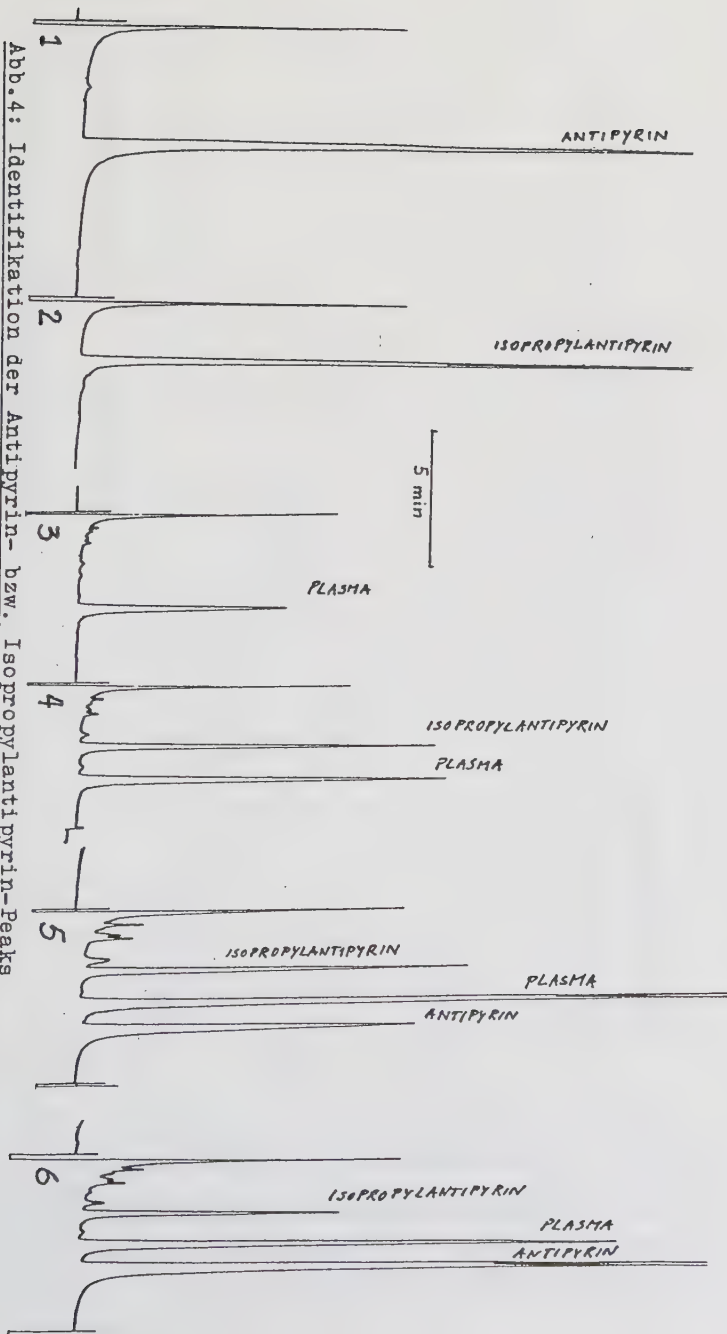
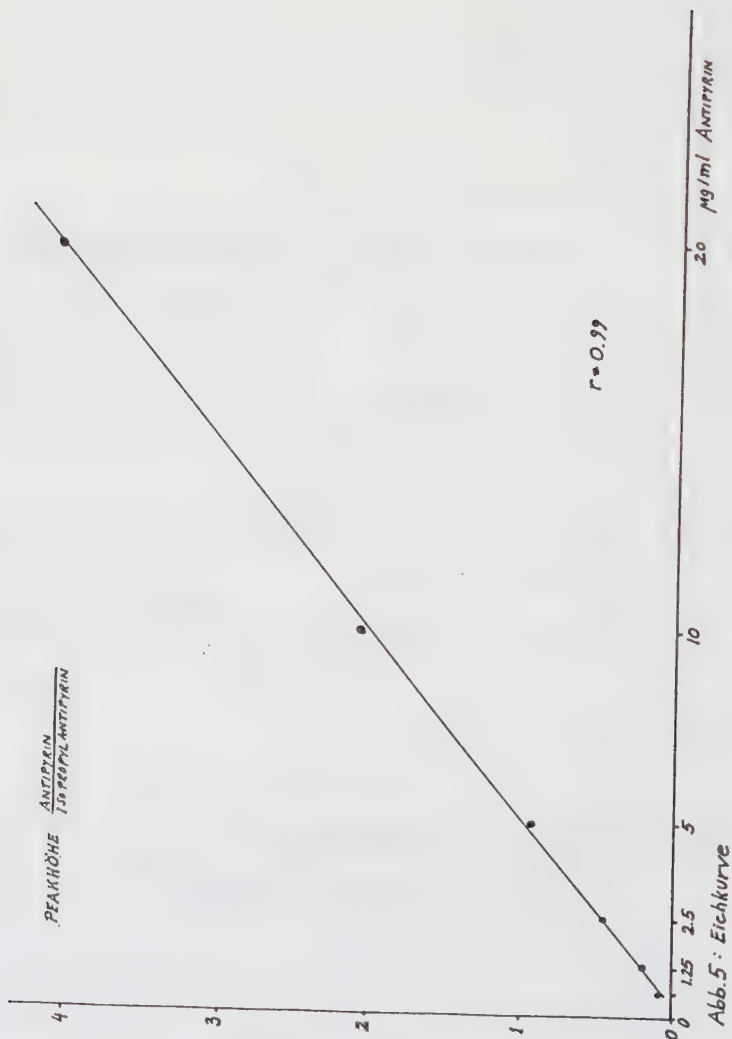


Abb.4: Identifikation der Antipyrin- bzw. Isopropylantipyrin-Peaks

- 1 - Reinsubstanz Antipyrin: Peak nach 4,2 min
- 2 - Reinsubstanz Isopropylantipyrin: 2,1 min
- 3 - Leerwert (antipyrinfreies Plasma): 3,3 min
- 4 - Leerwert mit internem Standard (Isopropylantipyrin)
- 5 - Eichwert, 5µg/ml
- 6 - Plasmaprobe nach 5 h



Die Abb. 5 zeigt eine Eichkurve mit Meßpunkten bei 20, 10, 5, 2, 5, 1.25, 0.625 µg/ml. Sie zeigte einen linearen Verlauf und war gut reproduzierbar. r war stets ≥ 0.99 .

1 MP: Konzentrationsabfall über 24 h
nach Gabe von 900 mg Antipyrin

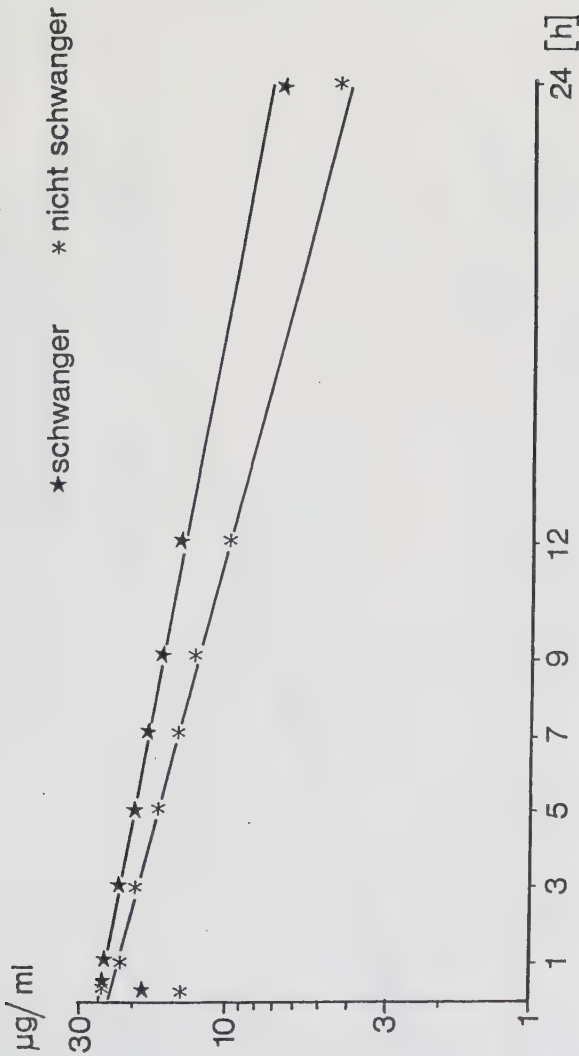
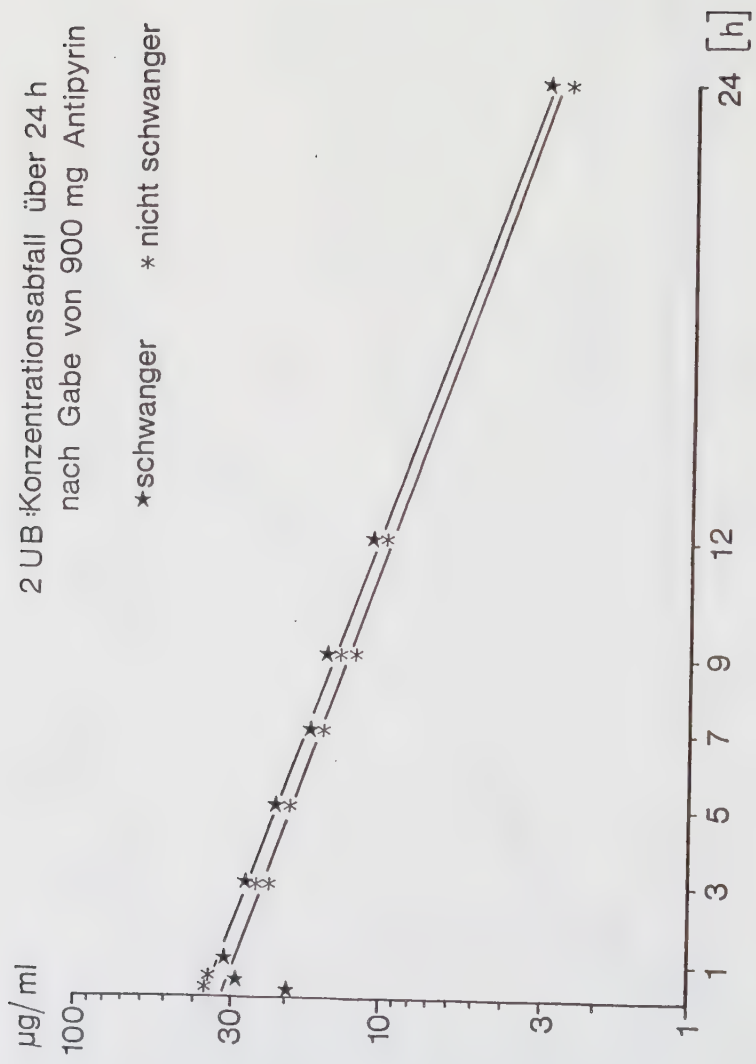
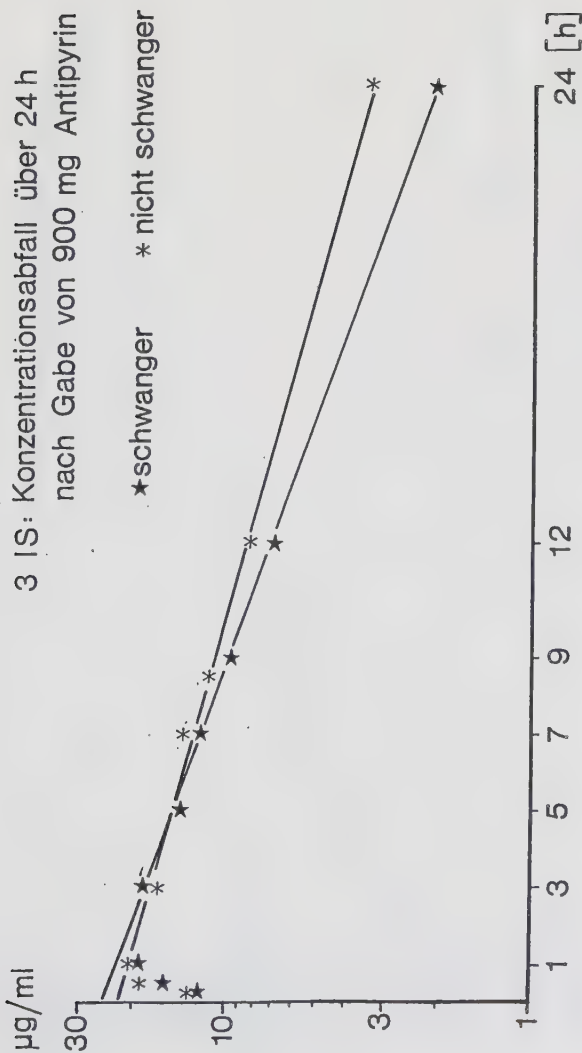


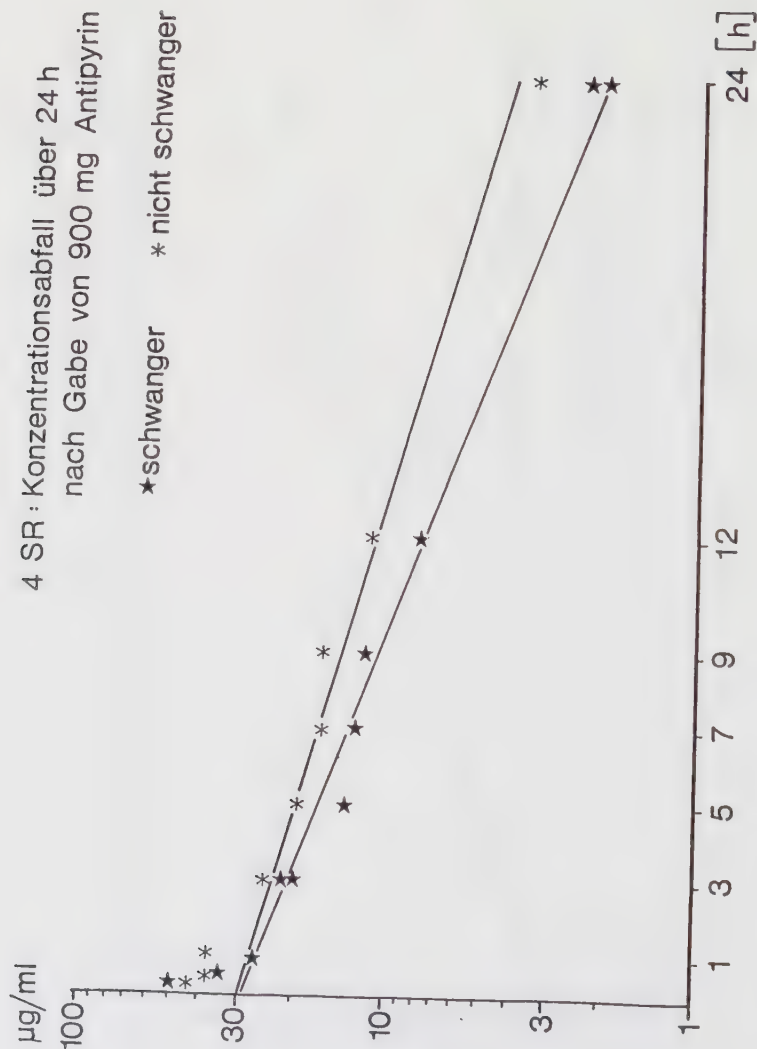
Abb. 6 (Seiten 19-29) zeigt die halblogarithmische Darstellung der Antipyrinkonzentrationen im Plasma über der Zeit, 11 Probandinnen.

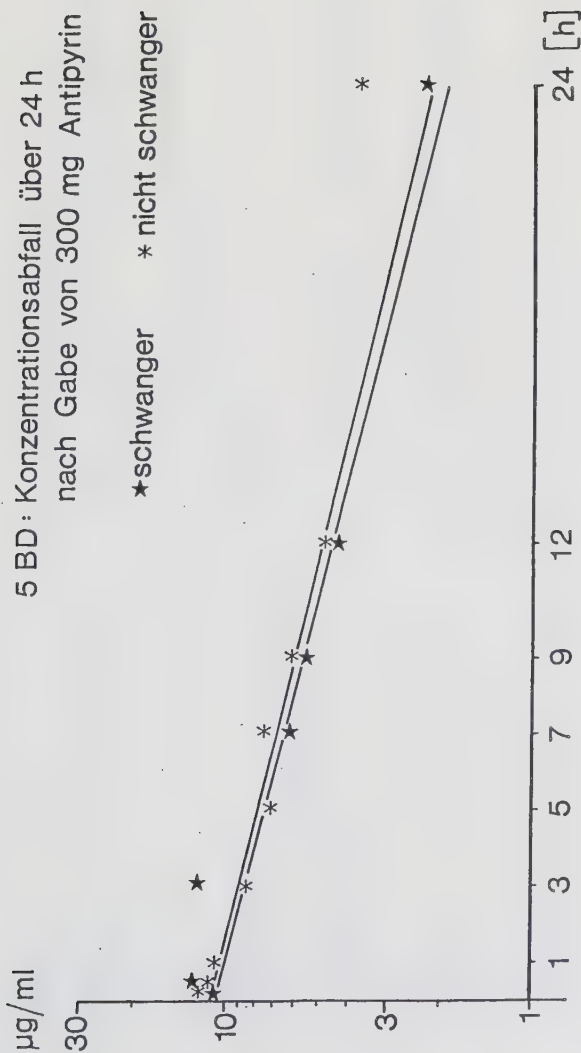


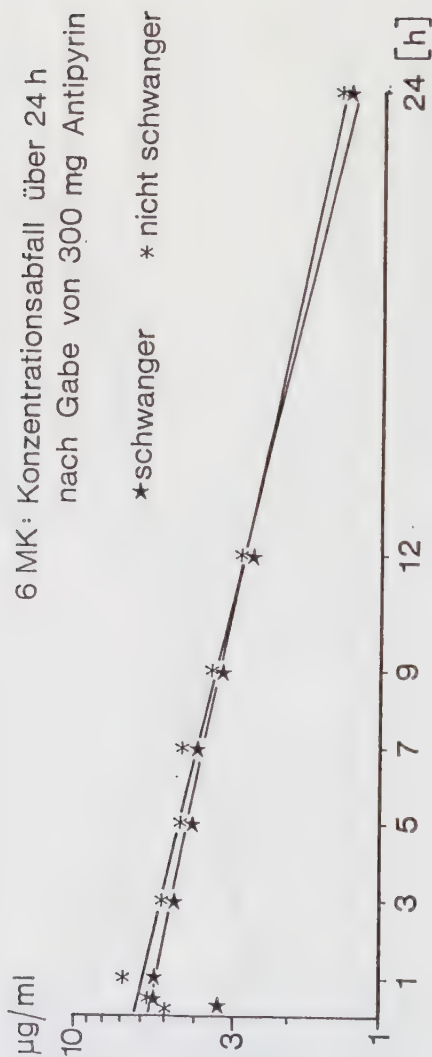


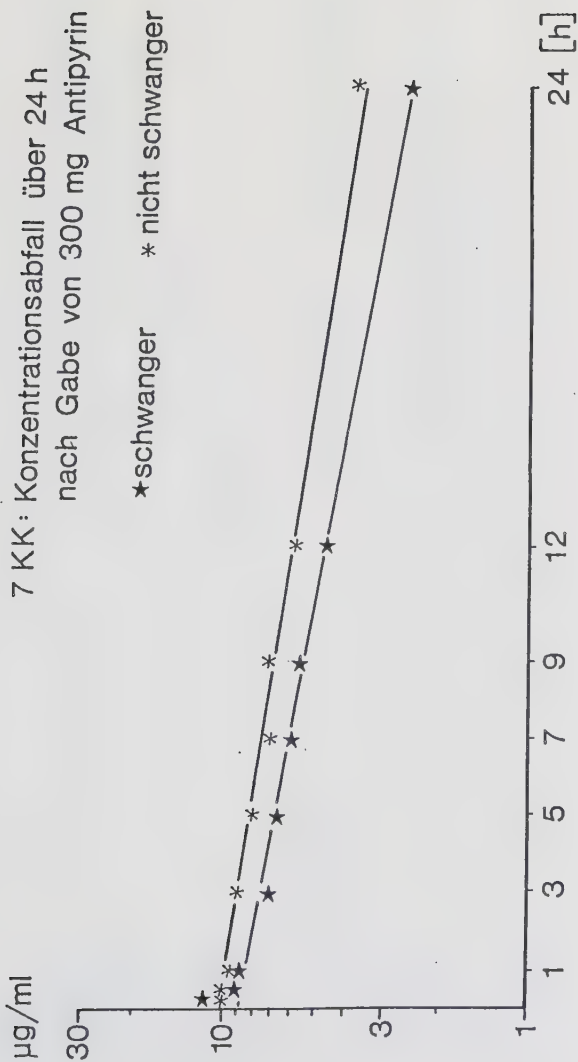
4 SR : Konzentrationsabfall über 24 h
nach Gabe von 900 mg Antipyrin

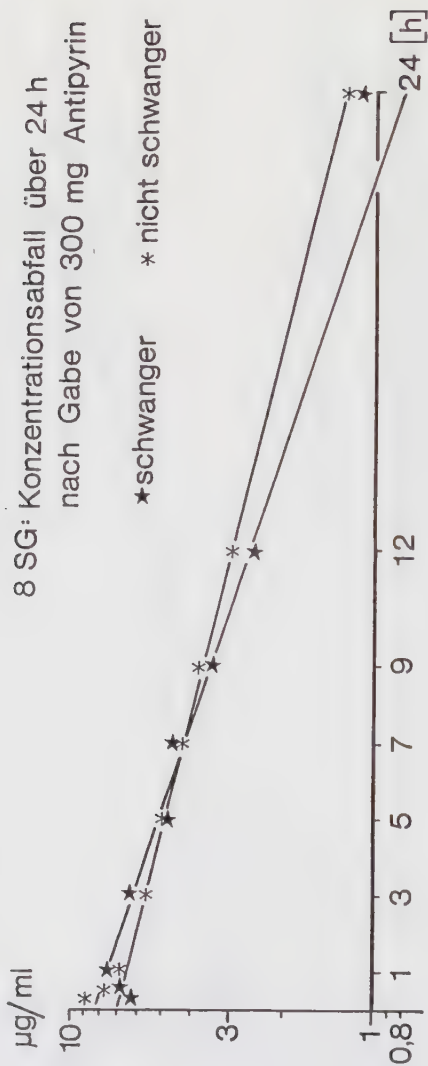
★ schwanger * nicht schwanger





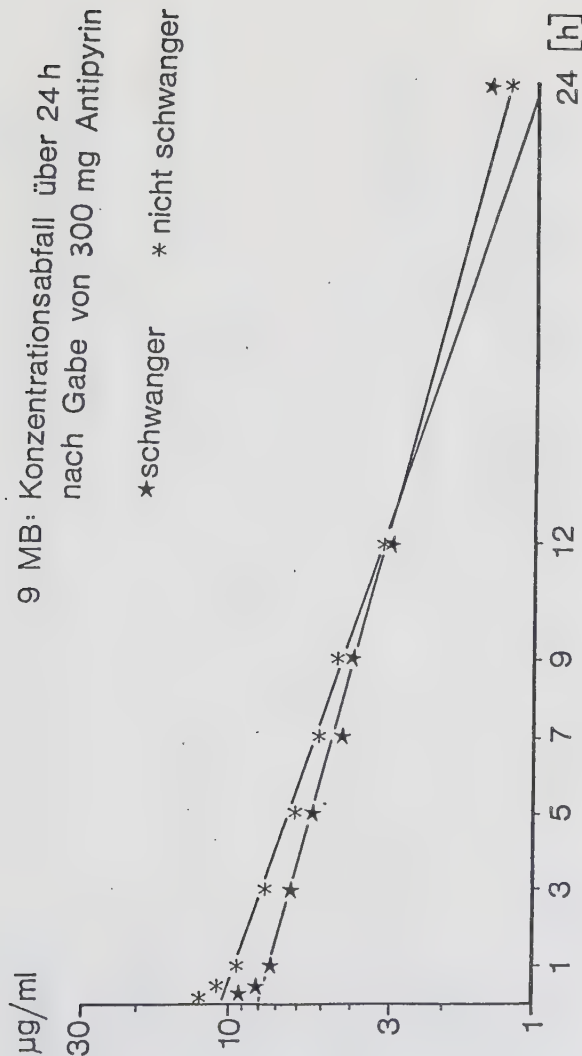




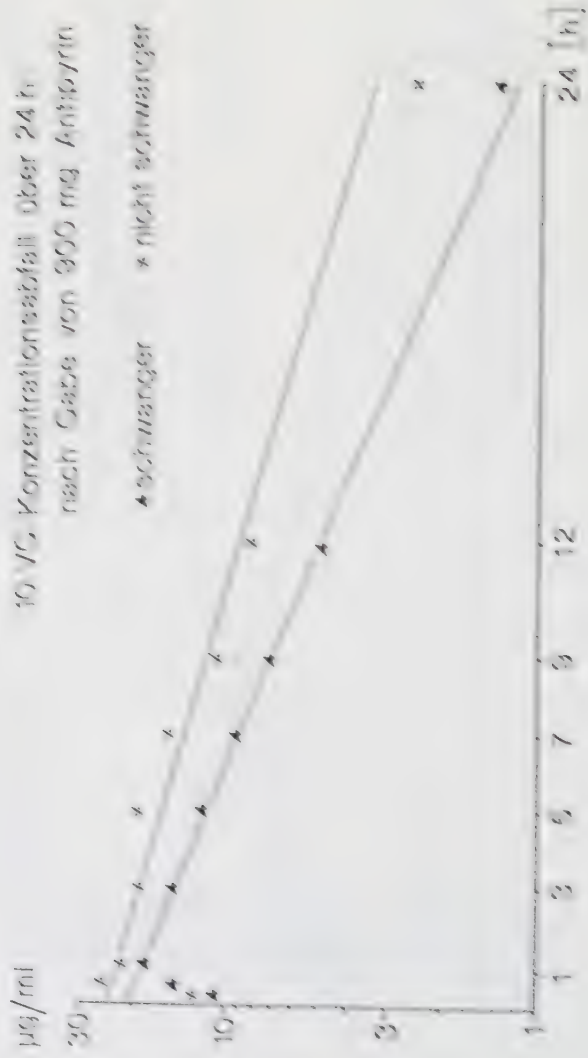


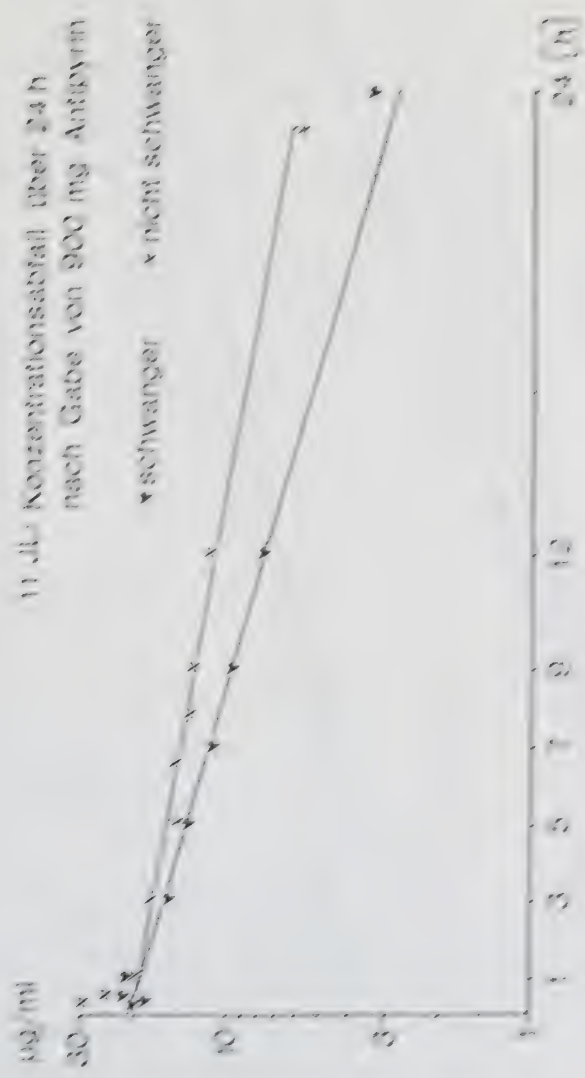
9 MB: Konzentrationsabfall über 24 h
nach Gabe von 300 mg Antipyrin

*schwanger * nicht schwanger



10 % Konzentrationsfall über 24 h
nach Gabe von 300 mg Antibiotin





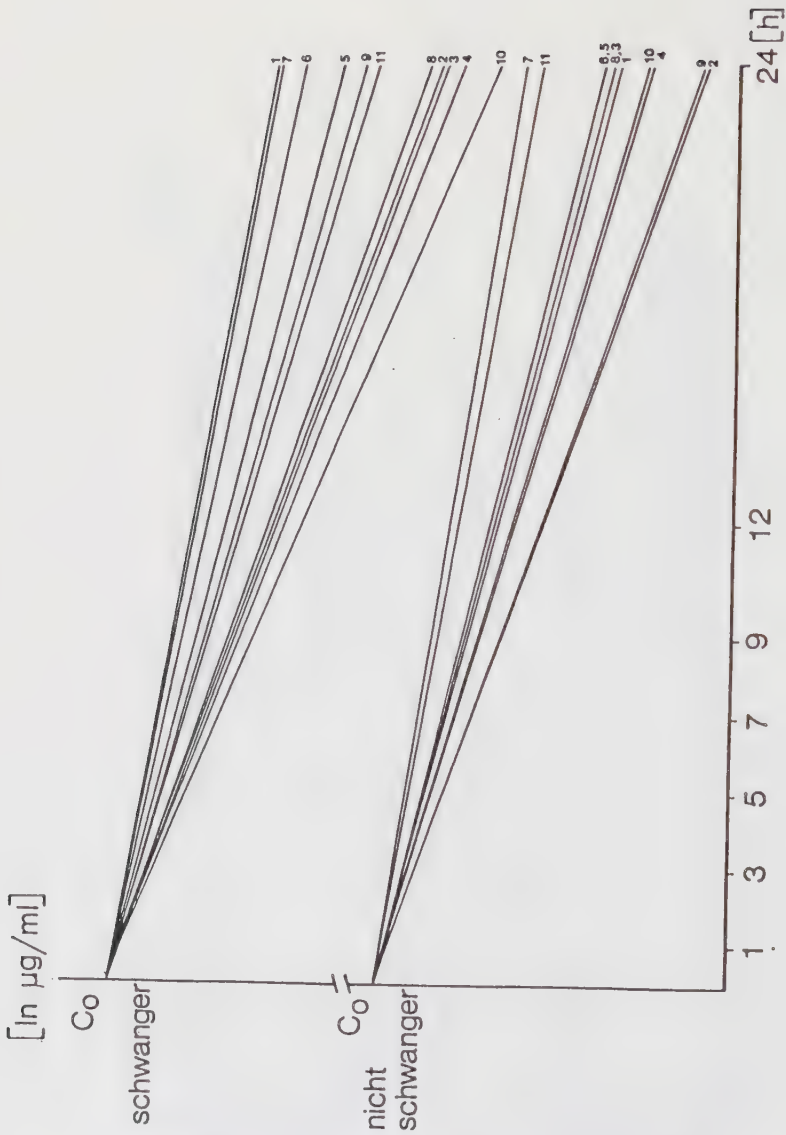


Abb. 7: Konzentrationsabfall bei 11 Probandinnen über 24 Std.
Darstellung wie Abb. 6, hier mit normierten Anfangskonzentrationen C_0 .

Pharmakokinetik von Antipyrin

Resorption und Verteilung

Resorption und Verteilung werden in dieser Versuchsanordnung gemeinsam betrachtet. Alle Tests ergaben eine schnelle Resorption und Verteilung, spätestens bei Meßpunkt 1 h waren die Konzentrationsmaxima erreicht. Die Graphen (Abb.8) der 1. Phase der Konzentrations-Zeit-Verläufe sind hierbei informativer als die Zahlenwerte (Tab.4), da die tatsächlichen Konzentrationsmaxima höchstwahrscheinlich zwischen den Meßpunkten liegen.

Dosis 900 mg	Konzentrationsmaxima nach Antipyringabe		Dosis 300 mg		
	schwanger	nicht schwanger		schwanger	nicht schwanger
1 MP	0.5	0.5	5 BD	0.5	0.25
2 UB	1	0.25	6 MK	0.5	1
3 IS	1	1	7 KK	0.25	0.25
4 SR	0.25	0.25	8 SG	1	0.25
10 VC	1	0.5	9 MB	0.25	0.25
11 JL	0.5	0.25			

Tab.4: Zeit, nach der die Konzentrationsmaxima erreicht werden.

Bei folgenden Probandinnen liegen die Konzentrationsmaxima möglicherweise später als 1 Stunde nach Antipyrin-Applikation (s.Abb.6). Bei 3 IS, schwanger, beginnt die Phase des gleichförmigen Konzentrationsabfalls erst sicher nach 3 Std.; ebenso bei 4 SR, nicht schwanger; 6 MK, nicht schwanger; 7 KK, schwanger.

Ansonsten fügt sich der 1-Stunden-Wert zwanglos in die terminale Ausgleichsgerade der Eliminationsphase. Aus den Abbildungen ist der Unterschied der Resorptions- und Verteilungsgeschwindigkeiten in und außerhalb der Schwangerschaft zu entnehmen (Abb.8, Tab.5).

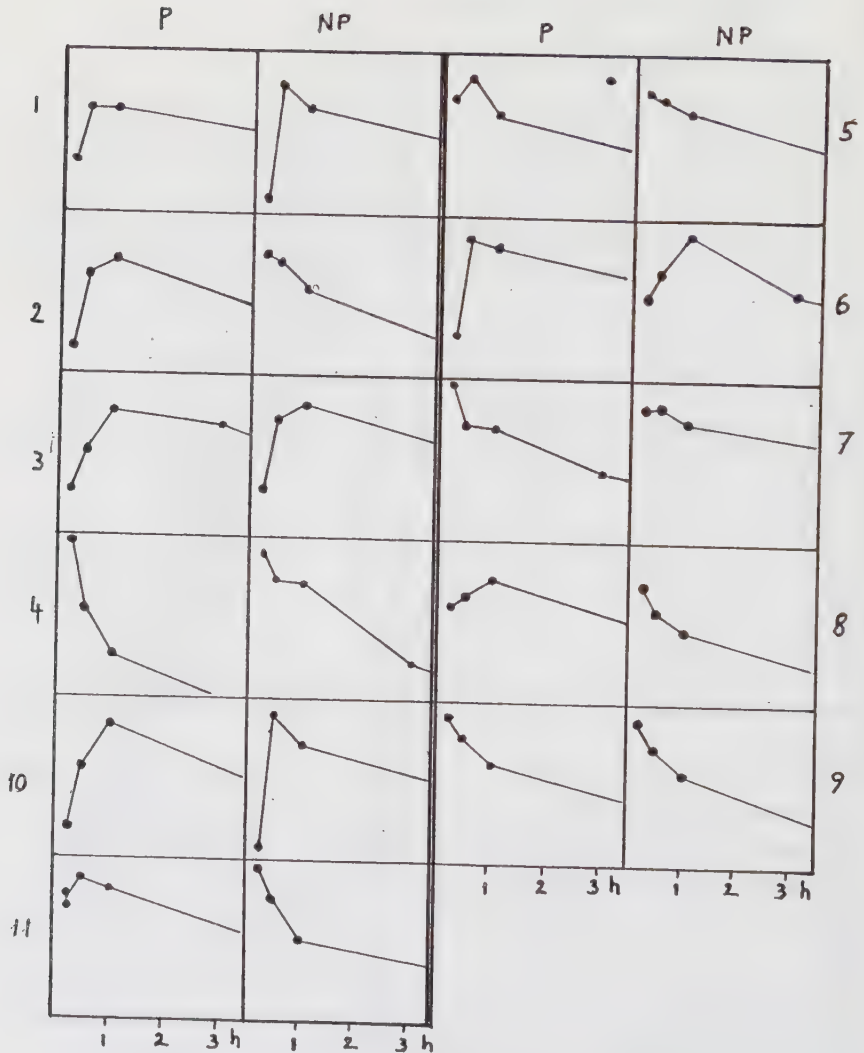


Abb.8: Resorptions- und Distributionsphase bei 11 Probandinnen, schwanger (P) und nicht schwanger (NP).

links: Dosis 900 mg Antipyrin per os,

rechts: Dosis 300 mg Antipyrin, 240 mg intravenös und
60 mg ^{13}C -Antipyrin p.o.

In der Schwangerschaft resorbieren und verteilen			
	langsamer	gleich	schneller
Probandin	1 MP, 2 UB 3 IS, 5 BD 7 KK, 8 SG 10 VC, 11 JL	9, MB	4 SR, 6 MK
Anzahl Probandinnen	8	1	2

Tab.5: Relative Resorptionsgeschwindigkeit

Es zeigt sich eine deutliche Tendenz zu langsamerer Resorption und Verteilung in der Schwangerschaft bei relativ diskreten Veränderungen. Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit oraler und der mit gleichzeitig parenteraler und oraler Applikation festzustellen.

Dies unterstreicht den relativ großen Anteil der Verteilung an den Prozessen, die bis zum gleichmäßigen Konzentrationsabfall durchlaufen werden. Die Linearität im halblogarithmischen Maßstab spricht dafür, daß mit Beginn der Phase des terminalen Konzentrationsabfalls die Verteilungskinetik an Einfluß verliert. Insofern ist das Ein-Kompartiment-Modell, wie allgemein in der Literatur vorgeschlagen, zur Berechnung der kinetischen Daten anwendbar (Brinkmann et al. 1977, Krauer et al. 1980).

Konzentrationsabfall

Der terminale Teil der Konzentrations-Zeit-Kurve, in dem die Antipyrinkonzentration stetig abfällt, dient der Berechnung der pharmakokinetischen Parameter

V_d [$l \cdot kg^{-1}$]	- Distributionskoeffizient
$t_{1/2}$ [h]	- Halbwertszeit
Cl [$ml \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$]	- Clearance

In die Tabelle sind die Plasmahormonkonzentrationen mit aufgenommen (Tab.6).

Tabelle 6: Plasmakinetik von Antipyrin sowie Östradiol- und Progesteron-Konzentrationen bei schwangeren und nicht-schwangeren Frauen

Probandin	P-schwanger, NP-nicht schwanger	Dosis [mg Antipyrin]	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	C ₀ [µg/ml]	V _d [l/kg]	t _{1/2} [h]	Cl [ml/h x kg]	E ₂ [pg/ml]	Prog [ng/ml]	E ₂ / Prog	Schwangerschaftswoche	Rauchen [Zig/Tg.]
1 MP	P NP	900 900	31	61 60	25.82 24.39	0.571 0.615	14.18 9.26	27.91 46.04	650.0 75.4	15.5 7.0	0.0419 0.0107	9	Ø Ø
2 UB	P NP	900 900	26	58 57	35.30 32.38	0.440 0.479	6.85 7.06	44.52 47.05	1125.9 93.2	7.1 0.6	0.1586 0.1553	10/11	Ø Ø
3 IS	P NP	900 900	23	63.5 62.5	24.31 20.99	0.583 0.686	6.81 9.24	59.33 51.46	292.6 72.8	6.9 0.55	0.0424 0.1324	8	20 30
4 SR	P NP	900 900	25	52 51.5	28.58 29.84	0.606 0.586	6.47 8.70	64.92 46.69	682.5 57.8	8.5 0.2	0.0803 0.2890	8/9	25 25
5 BD	P NP	300 300	29	58.1 60	10.86 10.97	0.475 0.456	9.32 10.24	35.36 30.85	119.3 32.8	9.6 Ø	0.0124 0.3280	6	Ø Ø
6 MK	P NP	300 300	24	113.2 113.4	5.72 6.23	0.463 0.425	11.30 10.32	28.42 28.52	165.4 128.9	4.9 4.0	0.0338 0.0322	8	Ø Ø
7 KK	P NP	300 300	43	61 60.5	8.67 10.19	0.567 0.487	13.52 15.58	29.08 21.65	268.5 60.98	20.9 0.5	0.0128 0.1220	13	Ø Ø
8 SG	P NP	300 300	30	64.5 67.4	8.28 6.97	0.562 0.638	7.02 9.86	55.46 44.89	1248.3 94.9	20.1 Ø	0.0621 0.9490	9	10 10
9 MB	P NP	300 300	25	58 52.8	8.03 10.06	0.644 0.565	8.83 7.25	50.56 54.00	645.6 20.7	7.8 0.6	0.0828 0.0345	11	20 20

Probanden in	P-schwanger, NP nicht schwanger	Dosis [mg Anti- pyrin]	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	C _G [µg/ml]	V _d [l/kg]	t _{1/2} [h]	C ₁ [ml/h x kg]	E ₂ [pg/ml]	Prog [ng/ml]	E ₂ Prog	Schwanger- schafts- woche	Rauchen [Zig/Tg:]
10 VC	P NP	900 900	21	65.6 65.2	21.44 24.50	0.641 0.563	5.72 7.72	77.66 50.59	190.6 78.8	11.3 0.2	0.0169 0.3940	10	Ø Ø
11 JL	P NP	900 900	25	67 67	20.38 19.99	0.659 0.672	8.84 14.57	51.68 31.97	374.6 25.26	12.6 0.5	0.0297 0.0505	7	Ø Ø
Mittel ± SD	P NP	 	 27 ± 6	65.62 ± 16.35 66.12 ± 16.58	 	0.565 ± 0.076 0.561 ± 0.089	8.99 ± 2.88 9.98 ± 2.76	47.72 ± 16.39 41.24 ± 10.92	523.9 ± 385.7 87.4 ± 32.7	11.32 ± 5.38 1.29 ± 2.20	0.0522 ± 0.0431 0.2270 ± 0.2723	9 ± 2	
Signifikanz der Differenz (Mittelwerte), T-Test													
				NS	NS	NS	NS	NS	p<0.005 S	p=0.24 S	p=0.005 S	p=0.46 S	
Signifikanz der Differenz (Wertepaare) Wilcoxon-Test:													
				NS	NS	NS	NS	NS	p<0.005 S	p<0.005 S	NS	NS	p=0.068

Die Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter des Antipyrin-Abbaus zeigen in der Schwangerschaft keine signifikante Differenz von Werten außerhalb der Schwangerschaft. Das Fehlen dieser Differenz tritt bei Betrachtung der Mittelwerte hervor. Werden die Differenzen der Wertepaare schwanger-nicht schwanger gebildet, findet sich ein Trend zu kürzerer Halbwertszeit und höherer Clearance-Rate in der Schwangerschaft, der allerdings auch keine statistische Signifikanz erreicht.

Für den Östradiol-Progesteron-Quotienten wird eine statistische Signifikanz der Mittelwerte für erniedrigte Quotienten in der Schwangerschaft bei deutlich erhöhten Hormonspiegeln sowohl an Progesteron wie an Östradiol gefunden. Die Signifikanz wird ausgedrückt für den Östradiol-Progesteron-Quotienten mit $p < 0.05$; für die absoluten Hormonwerte jeweils mit $p < 0.005$.

Die Betrachtung der Wertepaare schwanger-nicht schwanger zeigt einen Trend zu erniedrigten Östradiol-Progesteron-Quotienten in der Schwangerschaft. Die Signifikanz entspricht der von Clearance und Halbwertszeit.

Probandin	$t_{1/2}$	Cl	E_2/Prog
1 MP	4.92	-16.13	0.0302
2 UB	-0.21	- 2.53	0.0033
3 IS	-2.43	7.87	-0.0900
4 SR	-2.23	18.23	-0.2087
5 BD	-0.92	4.51	-0.3156
6 MK	0.98	- 0.10	0.0016
7 KK	-2.06	7.43	-0.1092
8 SG	-2.84	10.57	-0.8869
9 MB	1.58	- 3.44	0.0483
10 VC	-2.00	27.07	-0.3771
11 JL	-5.73	19.71	-0.0288

Tab.7: Differenzen der Halbwertszeit-, Clearance- und E_2/Prog -Werte in und außerhalb der Schwangerschaft.

Die Wertepaare der Östradiol-Progesteron-Quotienten der Probandinnen 1, 2, 6 und 9 sind besonders zu betrachten. Bei den Probandinnen 2 und 6 sind sie kaum verändert, bei 1 und 9 gegenläufig verändert. Der Tendenz der sinkenden Östradiol-Progesteron-Quotienten stehen also Probandin 1 und 9 entgegen.

Einflußfaktoren auf die Pharmakokinetik

Bevor der Zusammenhang und die relative Veränderung dieser Parameter näher beschrieben wird, sollen bekannte Einflußfaktoren auf den AP-Abbau, denen einzelne Probandinnen ausgesetzt waren, auf eine meßbare Wirkung untersucht werden (Tab.8).

1) In der Gruppe der Probandinnen mit der niedrigeren Dosis (300 mg Antipyrin) tauchten häufiger niedrigere Clearance-Werte auf als in der Gruppe mit der höheren Dosis (900 mg Antipyrin).

Die Distributionskoeffizienten waren ebenfalls eher niedrig, wobei allerdings der niedere Distributionskoeffizient der Probandin 6 auf ihr Übergewicht mit hohem Fettanteil bezogen werden muß. Ohne diese Probandin waren die Distributionskoeffizienten unauffällig verteilt. Die Halbwertszeiten bewegten sich im mittleren Bereich.

Da eine veränderte Clearance weder nach parenteraler statt oraler Applikation noch bei veränderter Dosis zu erwarten ist (Eichelbaum et al. 1982; Danhof et al. 1982; Danhof u. Breimer 1979; Andreasen u. Vesell 1974), muß es sich bei dieser ungleichmäßigen Verteilung um ein zufälliges Phänomen handeln.

2) Die vier Raucherinnen hatten eher kurze Halbwertszeiten und höhere Clearance-Werte. Überraschenderweise hatten sie auch die höheren Distributionskoeffizienten. Während das erste aufgrund der Enzyminduktion durch Zigarettenrauchen gut erklärlich ist (Jusko 1979), scheint das letztere kaum erklärlich zu sein (Eichelbaum et al. 1982).

- 3) Im Alter nimmt das Körperwasser ab und die Metabolisierungsleistung sinkt (Vestal et al. 1974 ; Ochs u. Verburg-Ochs 1983; Bach et al. 1981; Greenblatt et al. 1981). Im untersuchten Altersspektrum von 21 bis 43 Jahren sind solche Effekte weder zu erwarten, noch sind sie aufgetreten.
- 4) Der Einfluß gelegentlichen Alkoholkonsums versus Abstinenz auf die untersuchten Parameter ergibt eine Zufallsverteilung. In der Literatur sind in diesem Zusammenhang widersprüchliche Angaben zu finden, vor allem ist aber wahrscheinlich das Unterscheidungskriterium auch hier nicht distinkt genug, um überhaupt Effekte sehen zu können (Park, Breckenridge 1981).
- 5) Die Probandinnen mit hohem Coffeinverbrauch finden sich zwar eher unter denen, die schnell metabolisieren und einen hohen Distributionskoeffizienten haben, doch ist diese Verteilung weit von jeder Signifikanz entfernt. Im allgemeinen wird dem Coffein kaum ein induzierender oder inhibierender Effekt zugeschrieben (Vestal et al. 1975).
- 6) Wie erwartet, hatte die einzige übergewichtige Probandin einen besonders niedrigen Distributionskoeffizienten (hoher Fettanteil am Übergewicht). Während die Halbwertszeit einen mittleren Wert zeigt, ist die Clearance eher niedrig. Diese Konstellation wird hauptsächlich durch den Distributionskoeffizienten, weniger durch die Metabolisierungsrate bestimmt (Albernethy et al. 1981).
- 7) Im ganzen Kollektiv, schwanger oder nicht, waren höhere Kreatininwerte ($>1 \text{ mg\%}$) weit verbreitet, die allerdings den oberen Normbereich nicht überschritten. Einen Zusammenhang mit der Antipyrin-Kinetik gibt es nicht, wie Harmans Untersuchung Nierenkranker gezeigt hat (Harman et al. 1977).
- 8) Eine Probandin, 7 KK, hatte erhöhte γ GT-Werte (schwanger: 77 U/l, nicht schwanger: 65 U/l) und einen GPT-Grenzwert

Probandin	Clearance (nicht schwanger)	Halbwertszeit (nicht schwanger)	Distributionskoeff. (nicht schwanger)	Dosis	Rauchen	Alter + 29-43 J. - 21-26 J.	Alkohol + gelegentl. - abstinert	Coffein + viel - mäßig	Gewicht + adipös - normal	Kreatinin + ≥ 1.0 mg% - < 1.0 mg%	γ GT + erhöht - normal	Tragzeit + ≥ 9 Woch.p.m. - < 9 Woch.p.m.
7 KK	21.65	15.58	0.487	300	-	+	-	-	-	+	+	+
6 MK	28.52	10.32	0.425	300	-	-	-	-	+	+	-	-
5 BD	30.85	10.24	0.456	300	-	+	+	-	-	+	-	-
11 JL	31.97	14.57	0.672	900	-	-	+	-	-	+	-	-
8 SG	44.89	9.86	0.638	300	+	+	-	-	-	+	-	+
1 MP	46.04	9.26	0.615	900	-	+	+	-	-	+	-	+
4 SR	46.69	8.70	0.586	900	+	-	+	-	-	+	-	-
2 UB	47.05	7.06	0.479	900	-	-	-	-	-	+	-	+
10 VC	50.59	7.72	0.563	900	-	-	-	+	-	+	-	+
3 IS	51.46	9.24	0.686	900	+	-	-	+	-	+	-	-
9 MB	54.00	7.25	0.565	300	+	-	-	-	-	+	-	+

11 Probandinnen, nach der basalen Clearance geordnet. Bekannte Einflussfaktoren auf den Antipyrin-abbau. Ein signifikanter Einfluss dieser Faktoren auf die Antipyrin-Abbaugeschwindigkeit kann nicht festgestellt werden

(schwanger: 25 U/l). Diese Zeichen einer leichten Leberschädigung konnten klinisch keiner Diagnose zugeführt werden (auf Histologie wurde verzichtet).

Im Antipyrin-Test fällt bei ihr auf, daß sie die höchste Halbwertszeit und die niedrigste Clearance hat, eine Konstellation, die bei Lebererkrankungen typisch ist (Sotaniemi et al. 1980). Bei einer Streubreite der $t_{1/2}$ in größeren Kollektiven von 5 - 42 h und mehr ist die Halbwertszeit von 15.6 h nicht sehr auffällig (Stevenson 1977).

- 9) Es konnte in diesem Kollektiv kein Einfluß der Schwangerschaftsdauer auf den Antipyrin-Abbau festgestellt werden. Ebenso wenig konnte für die Verteilung der Einflußfaktoren untereinander eine Regelmäßigkeit gefunden werden. Alle oben ausgeführten Zusammenhänge zeigten gelegentlich eine Tendenz an, die anzuerkennen leicht fiel, wenn sie erwartet war. Es muß betont werden, daß keiner der Zusammenhänge Beweiskraft besitzt. Schon aus methodischen Gründen (kleines Kollektiv, unbekannte Interdependenzen der Einflußfaktoren untereinander) kann ein faktorenanalytischer Ansatz hier nicht angewendet werden (multiple Regressionsanalyse) (Vesell u. Penno 1983; Breimer 1983). Es wurde ersichtlich, daß die genannten Einflußgrößen in ihrer Bedeutung hinter der interindividuellen Variation zurückbleiben.

Relative Veränderungen der Kinetik

Um Aussagen über den Einfluß der Gravidität auf den Antipyrin-Abbau der untersuchten Frauen machen zu können, muß die intra-individuelle Veränderung der Kinetik betrachtet werden. Die Mittelwerte der verschiedenen Gruppen zu vergleichen, würde den besonderen Vorteil, daß jede Frau der eigenen Kontrolle dient, zunichte machen. Wegen der großen interindividuellen Varianz müssen die Veränderungen standardisiert werden. Dazu wurden die relativen Änderungen der Parameter Distributions-

koeffizient, Halbwertszeit und Clearance in Prozent angegeben.

Berechnung der Veränderungen nach Sultatos et al. 1980:

$$\Delta Cl [\%] = \frac{Cl \text{ schwanger} - Cl \text{ nicht schwanger}}{Cl \text{ nicht schwanger}}$$

$$\Delta t_{1/2} [\%] = \frac{t_{1/2} \text{ schwanger} - t_{1/2} \text{ nicht schwanger}}{t_{1/2} \text{ schwanger}}$$

$$\Delta V_d [\%] = \frac{V_d \text{ schwanger} - V_d \text{ nicht schwanger}}{V_d \text{ nicht schwanger}}$$

Die Werte werden nach Cl-Änderungen als aussagekräftigsten Parameter geordnet (Tab. 9, Abb. 9). Gleichzeitig sind in die Tabelle mögliche Einflußfaktoren auf den Antipyrin-Abbau mit aufgenommen.

Es ist ein deutlicher Trend zu gesteigerten Clearances in der Schwangerschaft zu erkennen. Dem Trend entgegen steht vor allem die Probandin 1 MP, während 6 MK, 2 UB, 9 MB kaum veränderte Clearance-Werte haben.

Für die Halbwertszeit ist der Zusammenhang nicht so deutlich: Hier bleiben 6 MK und 2 UB fast unverändert, während 9 MB und 1 MP der Tendenz entgegenstehen. Der Distributionskoeffizient verändert sich nicht in eine bestimmte Richtung.

Einflüsse auf die relativen Veränderungen

Ebenso wie vorher auf Basis der absoluten Zahlen werden jetzt die relativen Veränderungen nach Einflußfaktoren aufgeschlüsselt (Tab. 9). Hier fällt auf, daß sich V_d und $t_{1/2}$ bei Probandin 6 MK zwar mäßig, Cl aber nicht verändert. Dies könnte auf die Unsicherheit der Bestimmung des Schwangerschaftsalters bezogen werden in der Annahme, daß sie erst in der 4. Woche p.m. gewesen sei, ein wirklich sehr junges Schwangerschaftsalter. Der Pregnosticon-Test war eine Woche vor dem Antipyrin-Test positiv und das Abradat enthielt Schwangerschaftsmaterial.

	Relative Veränderungen in der Schwangerschaft in %			Dosis [mg- Antipyrin]	Rauchen	Alter	Alkohol	Coffein	Gewicht	Krea-	tinin	YGT	Tragzeit
	Clearance	Halbwertszeit	Distributions- koeffizient										
1 JL	61.65	-64.82	-1.93	900	-	-	+	-	-	+	-	-	+
10 VC	53.51	-34.96	13.85	900	-	-	-	+	-	+	-	-	+
4 SR	39.04	-25.63	3.41	900	+	-	+	-	-	+	-	-	-
7 KK	34.32	-15.24	16.43	300	-	+	-	-	-	+	+	+	+
8 SG	23.55	-40.46	-11.91	300	+	+	-	-	-	+	-	-	+
3 IS	15.29	-35.68	-15.01	900	+	-	-	+	-	+	-	-	-
5 BD	14.62	-9.87	4.17	300	-	+	+	-	-	+	-	-	-
6 MK	-0.35	8.67	8.97	300	-	-	-	-	+	-	-	-	-
2 UB	-5.38	-3.06	-8.14	900	-	-	-	-	-	+	-	-	+
9 MB	-6.37	17.89	13.98	300	+	-	-	-	-	+	-	-	+
1 MP	-39.38	53.13	-7.15	900	-	+	+	-	-	+	-	-	+

Tab. 9 : 11 Probandinnen, nach der Clearance-Veränderung geordnet, sowie bekannte Einflussfaktoren auf den Antipyrin-Abbau.

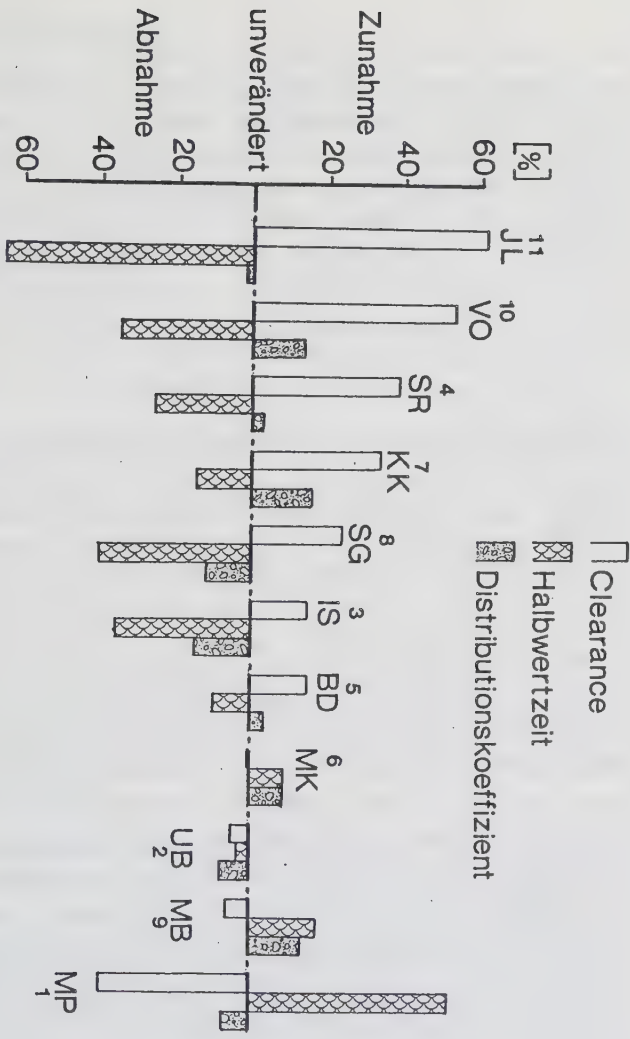


Abb.9: Relative Veränderungen von Clearance, Halbwertszeit und Distributionskoeffizient in der Schwangerschaft (in Prozent)

Die GT-Erhöhung bei Probandin 7 KK führte nicht zu einer eingeschränkten Veränderbarkeit des Antipyrinabbaus. Mithin muß sie nicht aus der Untersuchung ausgeschlossen werden. Mit 34% Clearance- Zunahme lag sie gut im Mittel der übrigen Zunahmen. Wie bei ihr die Veränderung ohne die erhöhte GT aussehen mag, ist damit natürlich nicht entschieden. Aus der Tab. 9 geht hervor, daß der wesentliche Einflußfaktor der veränderten Abbauraten die Determinante schwanger/ nicht schwanger ist.

Zusammenhang der pharmakokinetischen Parameter

Nach der Gleichung $Cl = \frac{\ln 2 \cdot V_d}{t_{1/2}}$ sind Cl und V_d direkt sowie Cl und $t_{1/2}$ umgekehrt proportional. $T_{1/2}$ ergibt sich aus dem gemessenen Konzentrationsabfall über die Zeit, und V_d geht aus der angenommenen (extrapolierten) Anfangskonzentration bei t_0 hervor.

Nach Sultatos et al. 1980 ergibt sich bei konstanten Distributionskoeffizienten ein hyperbolischer und bei Clearance- werten von über 40 ml/min ein linearer Zusammenhang von Clearance und Halbwertszeit. Jeder veränderte Distributionskoeffizient führt zu einer Verschiebung der Clearance-Halbwertszeit-Kurve. Veränderungen der wie oben errechneten Clearance können also sowohl aus Änderungen des Verteilungsvolumens als auch der Metabolisierungsleistung resultieren.

Muß mit solchen Veränderungen gerechnet werden, sollte man zwischen scheinbarer, errechneter Clearance und intrinsischer Clearance unterscheiden, deren zweite allein die spezifische Leistung des Ausscheidungsorgans meint.

In Abb. 10 werden o.g. Parameter jeweils als Änderung in Prozent dargestellt, um die treibende Kraft der Clearance- veränderungen sichtbar zu machen. Da $t_{1/2}$ und Cl mit $r=0.9$ enger korrelieren als V_d und Cl mit $r=0.25$, scheint der veränderte Metabolismus die Hauptursache für die Clearance- veränderungen zu sein. Die hier gemessene Clearance kann also als Maß für die intrinsische Clearance gelten.

Hormonkonzentrationen

In Tab.1 sind die Plasmakonzentrationen für Östradiol (E_2) und Progesteron (Prog) angegeben. Die Mittelwerte von E_2 , Prog und des Verhältnisses beider Hormone unterscheiden sich in und außerhalb der Schwangerschaft signifikant. Die intraindividuellen Veränderungen sind in dieser Versuchsanordnung allerdings aussagekräftiger.

Zur Klärung des Einflusses der Hormonkonzentrationen auf die Veränderung des Antipyrin-Abbaus werden die entsprechenden Daten durch Linien verbunden. Folgendes wird deutlich:

a) Wenn in einem Koordinatensystem von Cl und E_2 /Prog die Werte jeder einzelnen Probandin in und außerhalb der Schwangerschaft verbunden werden, ergeben sich stets abfallende Verbindungslinien, eine Zunahme des E_2 /Prog-Quotienten geht stets mit der Abnahme der Clearance einher (Abb.13). Selbst in den beiden Fällen (1 MP, 9 MB), in denen der E_2 /Prog-Koeffizient in der Schwangerschaft nicht kleiner als außerhalb war, folgte die Clearance dem E_2 /Prog-Verhältnis. Offenbar ist in dieser Darstellung der Zusammenhang der Clearance mit dem Hormonverhältnis wichtiger als die Determinante schwanger/nicht schwanger.

Bei zwei Probandinnen blieb das Hormonverhältnis unverändert und die Cl kaum oder gar nicht verändert (2 UM, 6 MK). Diese Fälle sprechen nicht gegen die Annahme der Abhängigkeit der Clearance vom E_2 /Prog-Verhältnis. Entsprechend steigende Verbindungslinien ergibt die Darstellung von $t_{1/2}$ auf E_2 /Prog, schwanger und nicht schwanger verbunden (Abb.12). Auch hier sind es die Probandinnen 2 UB und 6 MK, die eine fast senkrechte Verbindungslinie schwanger-nicht schwanger aufweisen. In beiden Darstellungen ist der Abfall bzw. die Steigung der Verbindungslinien eindeutig. p kann mit dem Wilcoxon-Test ausgerechnet werden: $p < 0.005$. Dieser Zusammenhang, obwohl nur qualitativ ausgedrückt, scheint stärker zu sein als der gezeigte Trend zu erhöhten Clearance-Raten in der Schwangerschaft.

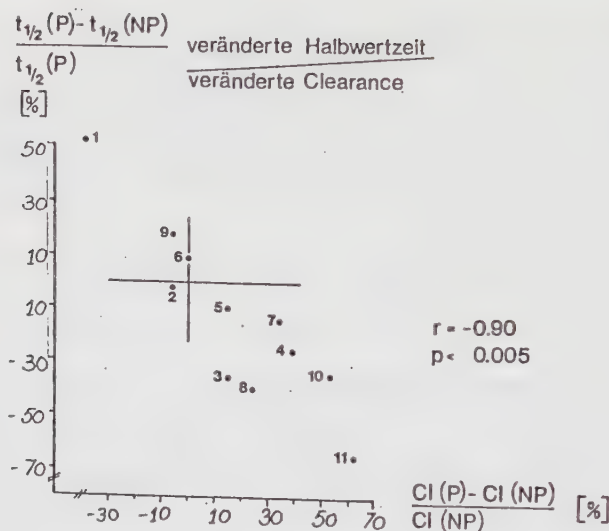


Abb.10: Zusammenhang der pharmakokinetischen Parameter. Halbwertszeit- und Clearance-Veränderungen sind eng korreliert

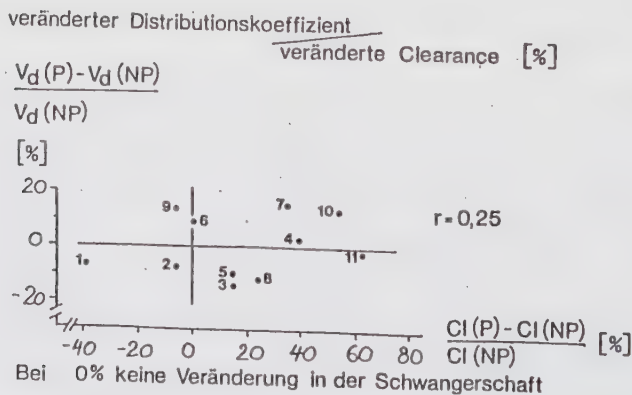


Abb.11: Zusammenhang der pharmakokinetischen Parameter. Distributionskoeffizient und Clearance verändern sich unabhängig voneinander

b) Aber auch, wenn die Determinante Schwangerschaft in die Darstellung eingeht als das Verhältnis schwanger/nicht schwanger, erscheint ein deutlicher Zusammenhang von Antipyrin-Abbau und Hormonquotient zu bestehen.

Tabelle 10 und Abb. 15 zeigen das Verhältnis der Clearance schwanger zu nicht schwanger aufgetragen auf das Verhältnis des Hormonquotienten schwanger zu nicht schwanger. Parallel ist wieder die gleiche Darstellung mit $t_{1/2}$ ausgeführt (Tab.10 und Abb.14)

Pro- bandin	C1 <u>schwanger</u> n.schwang.	E ₂ /Prog <u>schwanger</u> n.schwang.	t _{1/2} <u>schwanger</u> n.schwanger
1 MP	0.606	3.92	1.53
2 UB	0.95	1.02	0.97
3 IS	1.15	0.32	0.74
4 SR	1.39	0.28	0.74
5 BD	1.15	0.01	0.91
6 MK	1.00	1.05	1.09
7 KK	1.35	0.10	0.87
8 SG	1.24	0.06	0.71
9 MB	0.94	2.40	1.22
10 VC	1.54	0.04	0.74
11 JL	1.62	0.59	0.61

Tab.10: Clearance, Östradiol-Progesteron-Quotient und Halbwertszeit als Verhältnis schwanger/nicht schwanger

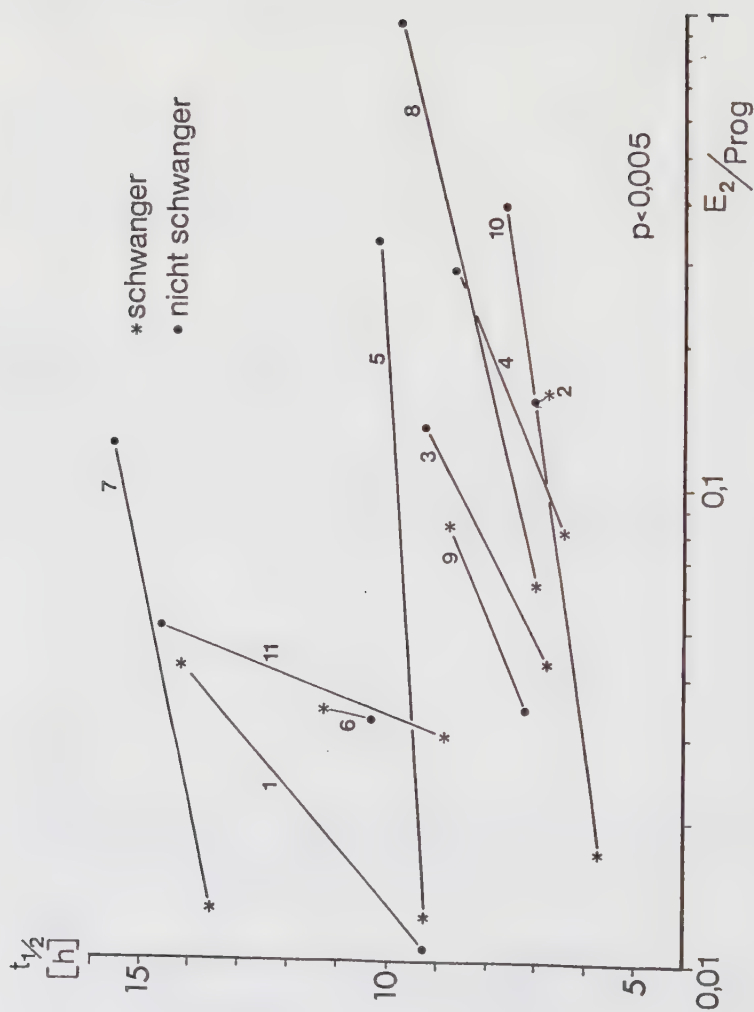


Abb.12: Verbindung der Werte in und außerhalb der Schwangerschaft: Halbwertszeit/Östradiol-Progesteron-Quotient

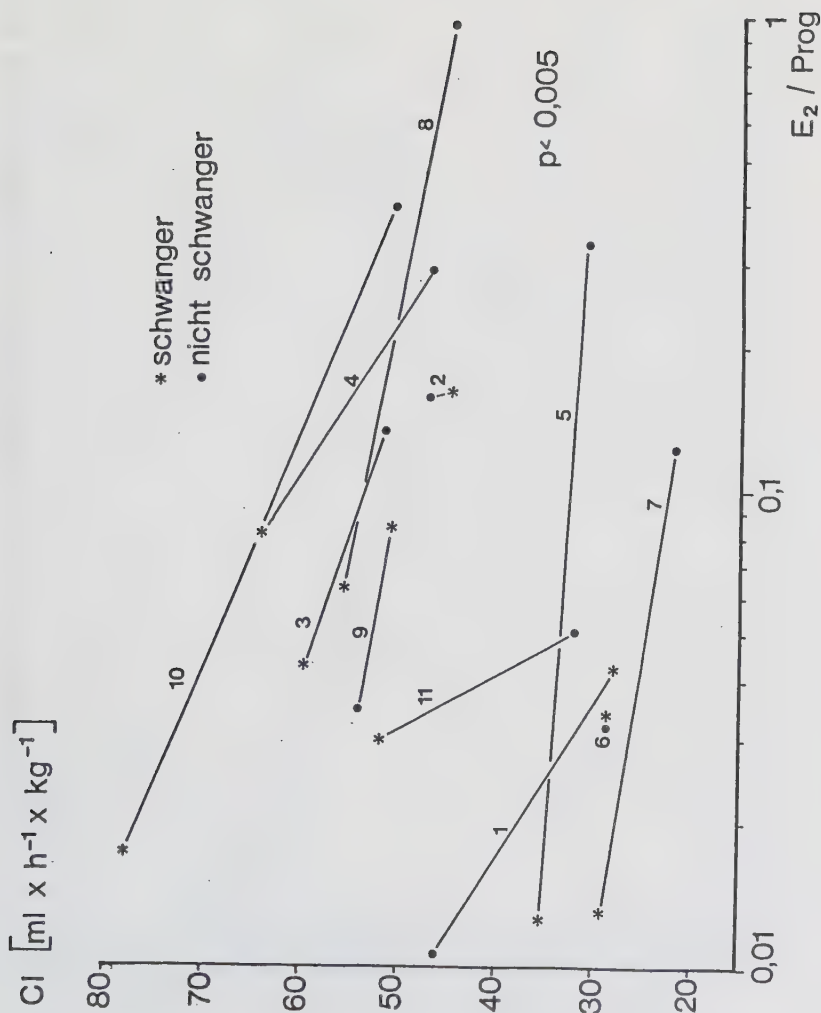


Abb.13: Verbindung der Werte in und außerhalb der Schwangerschaft: Clearance/Östradiol-Progesteron-Quotient

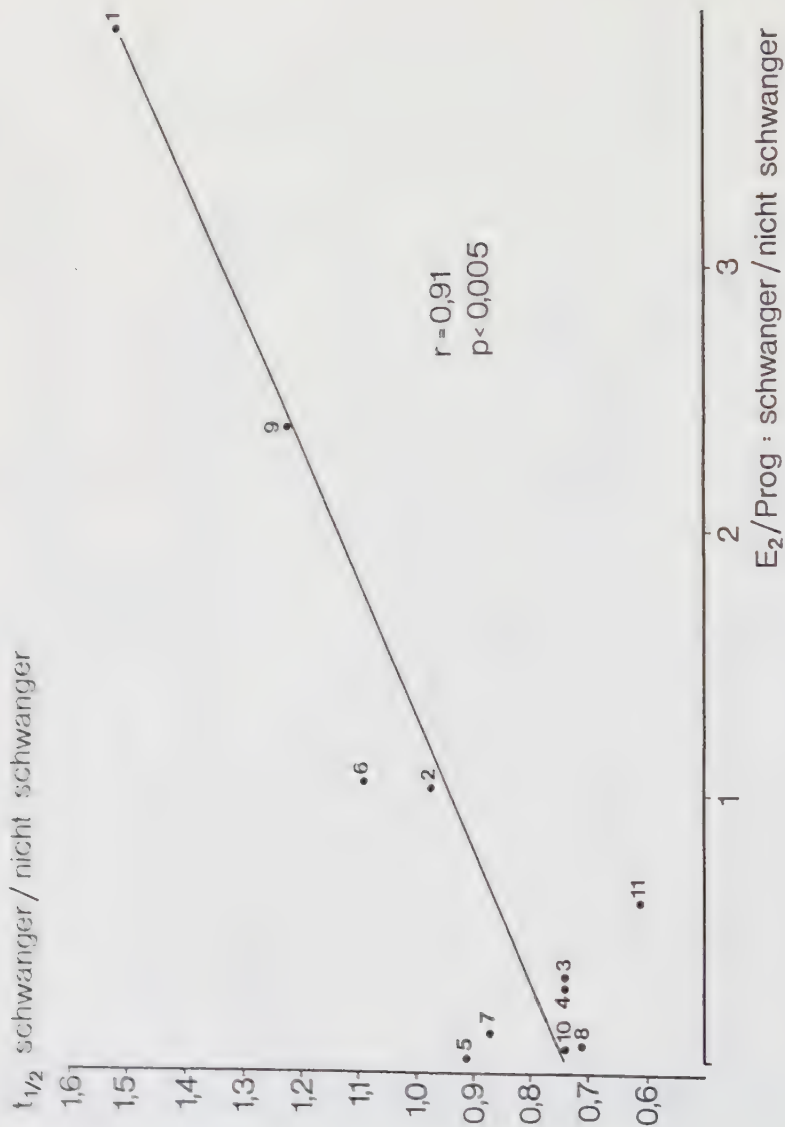


Abb. 14: Verhältnis der Halbwertszeit: schwanger/nicht schwanger, aufgetragen auf das Verhältnis der Hormonquotienten: schwanger/nicht schwanger

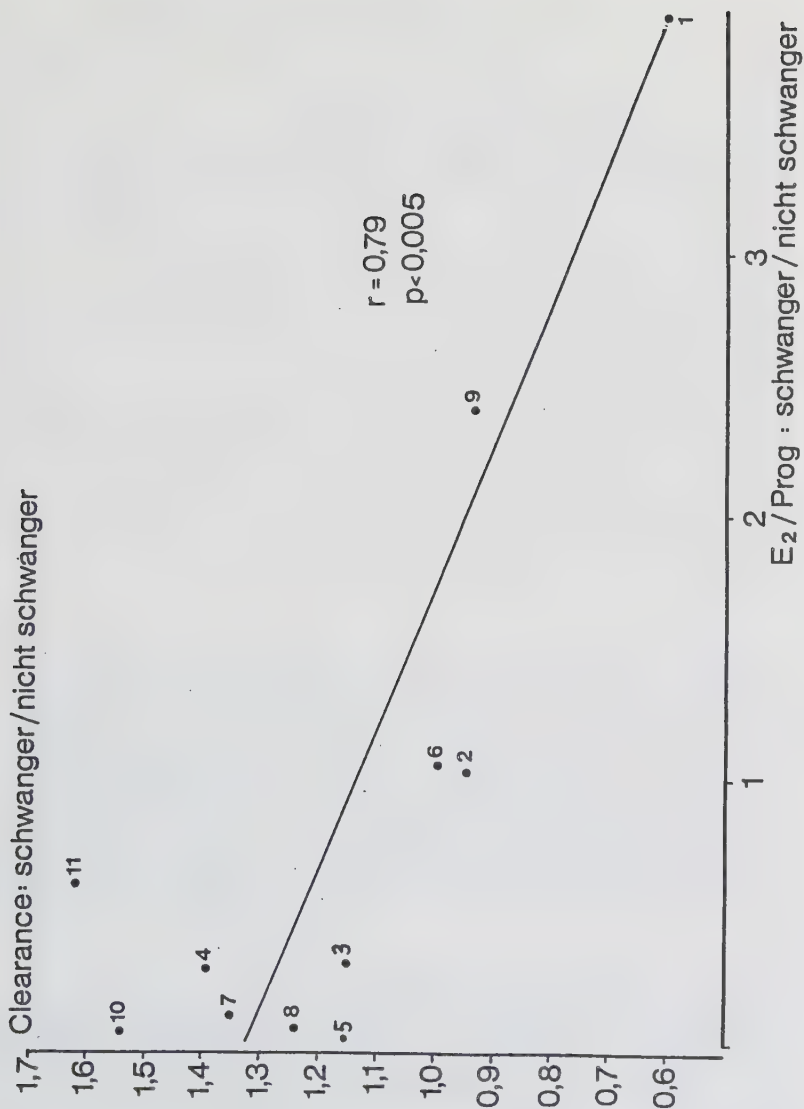


Abb.15: Verhältnis der Clearance: schwanger/nicht schwanger, aufgetragen auf das Verhältnis der Hormonquotienten: schwanger/nicht schwanger

DISKUSSION

Antipyrin als Indikator der hepatischen Monooxygenasen

Antipyrin hat als Testpharmakon für das hepatische arzneimittelabbauende Enzymsystem folgende einzigartige Eigenschaften

- schnelle, fast vollständige Absorption
- kaum Unterschied zwischen oraler und i.v.-Applikation
- geringe Proteinbindung (10-15%) (Danhof et al. 1982)
- Anwendbarkeit eines Einkompartimentmodells (Krauer et al. 1980)
- fast vollständige hepatische Metabolisierung
- niedrige hepatische Extraktionsrate, Unabhängigkeit vom hepatischen Blutfluß (Wilkinson u. Shand 1975)
- geringe renale Elimination (unter 5%)
- gute klinische Verträglichkeit (Goodman, Gilman 1980)
- dosisunabhängige Abbauraten bei 250-1000 mg (Danhof, Breimer 79)
- einfache und genaue Meßbarkeit von Antipyrin und seinen Metaboliten (Stevenson 1977)
- gute Reproduzierbarkeit des Antipyrintests (Lindgren et al 1974; Vesell 1979; Alvares et al. 1979 u.a.)

Diese Eigenschaften des Antipyrins haben es zu einer der meistverwendeten Testsubstanzen für das arzneimittelabbauende Enzymsystem gemacht. Trotz der einfachen Pharmakokinetik des Antipyrins sind die Vorgänge, die zu seiner Ausscheidung führen, insbesondere die Einflüsse auf seine hepatische Metabolisierung, noch nicht gänzlich verstanden. Da die Metabolisierung (Phase I) den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt, findet die Phase II (Konjugation) vor allem bei speziellen Fragestellungen nach der Konjugationsleistung der Leber Beachtung (Danhof, Breimer 1979).

Unter dem Oberbegriff der mischfunktionellen Oxidasen wird ein Enzymsystem verstanden, das durch die Übertragung molekularen Sauerstoffs zur Hydroxilierung ("Monooxygenierung") des Substrats führt. Ein Atom wird auf das Substrat übertragen, während das zweite zu Wasser reduziert wird. Im Prinzip sieht die Reaktion so aus (Ullrich 1977):



RH - Substrat; DH_2 - Elektronendonator

Im Groben ist dies das einzige bekannte Reaktionsschema zur Biotransformation an sonst schwer angreifbaren alkylierten Hydroxi- und Aminogruppen, wie sie häufig in Umweltchemikalien und -giften, aber auch in Medikamenten und körpereigenen Stoffen vorkommen.

Dies Monooxygenasesystem ist in den Membranen des endoplasmatischen Retikulums lokalisiert, das hauptsächlich in der Leber vorkommt, und macht bis zu 30% der darin enthaltenen Proteine aus. Als eigentliche Oxygenase ist das Cytochrom P-450 identifiziert, das Fremdstoffe binden kann und mit Hilfe seines Eisen-Porphyrin-Zentrums molekularen Sauerstoff aktivieren kann. Zur Reduktion des Cytochroms P-450 ist eine NADPH-abhängige Reduktase notwendig, die ebenfalls im endoplasmatischen Retikulum lokalisiert ist und bei Anwesenheit eines Substrats aktiviert wird.

Im allgemeinen ist der Fremdstoffabbau durch die Aktivität des Cytochroms P-450 limitiert, doch kann auch ein Zuwachs der Reduktase zu beschleunigter Metabolisierung führen. Durch Experimente mit induktiven und inhibitorischen Substanzen konnte eine Multiplizität des P-450 herausgearbeitet werden (Lu, West 1980), die durch Isolation verschiedener Isoenzyme verifiziert werden konnte (Coon 1981). Es werden insgesamt mindestens sechs Isoenzyme vermutet, die eine überlappende Substratspezifität aufweisen.

Mit der Multiplizität des P-450-Systems kann erklärt werden, warum nicht alle Enzyminduktoren alle von den mischfunktionellen Oxidasen katalysierten Reaktionen gleichmäßig beschleunigen, sondern eine differentielle Induktion stattfindet.

Da Antipyrin neben einigen anderen in drei Hauptmetabolite (Abb.16) umgewandelt wird - 4-OH-Antipyrin, 3-OH-Methyl-Antipyrin und Norantipyrin machen 75-85% der Muttersubstanz aus - kann am

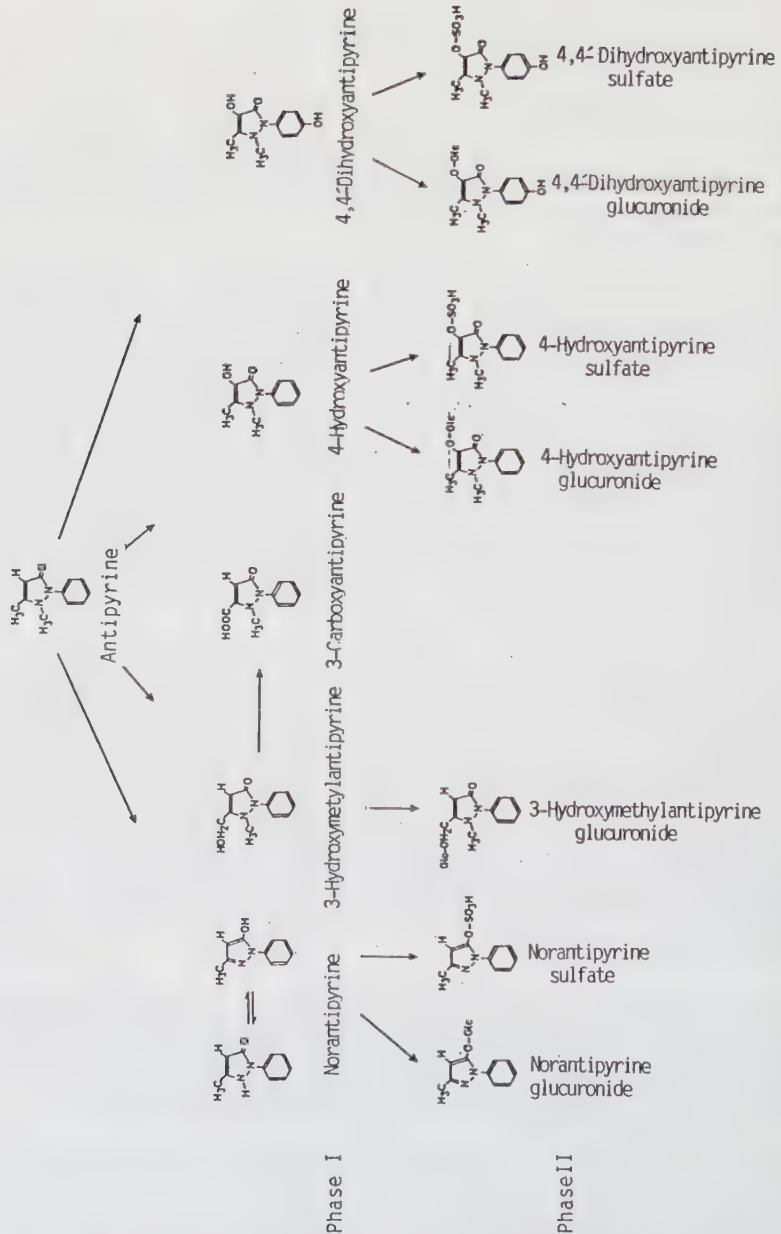


Abb.16: Main pathways of phase-I and phase-II-metabolism of antipyrine (Böttcher et al. 1982)

veränderten Metabolitenmuster auf differentielle Induktion der 4-Hydroxilierung, 3-Methyl-Hydroxilierung und N-Demethylierung N-Demethylierung geschlossen werden (Danhof et al. 1982).

Welche Mechanismen im einzelnen daran beteiligt sind, daß das Metabolitenmuster nach Enzyminduktion verändert ist, ist noch nicht völlig aufgeklärt. Es wird aber vermutet, daß jeder Metabolit über ein oder mehrere Isoenzyme des P-450-Systems produziert wird und diese unterschiedlich intensiv angeregt werden. Eine andere Vorstellung geht davon aus, daß die induzierte Form des P-450 eine höhere Selektivität für die Umwandlung einzelner Metaboliten besitzt als die nicht induzierte Form des P-450 der Kontrollsituation (Danhof et al. 1982; Toverud et al. 1981). Gleichzeitig sind aber auch andere Funktionen hepatischer Enzyme durch Induktion betroffen: So wird z. B. der induktive Effekt von Phenobarbital, dem klassischen Induktor der mischfunktionellen Oxidasen, zur Therapie des icterus neonatorum genutzt. Dieser beruht auf einer Glukuronidierungsschwäche der kindlichen Leber, die durch Enzyminduktion ausgeglichen werden kann. Hierbei unterscheiden sich aber die gleichzeitig induzierten Enzyme beträchtlich.

Da neben Induktion und Inhibition als Ausdruck der geänderten Proteinsynthese auch Kompetition der Substrate um die Enzymbindungsstellen vorkommt (Tephly, Mannering 1968), ist eine Versuchsanordnung ideal, die das gleichzeitige Auftreten gegenläufiger Prozesse vermeidet (Park 1982). Bei Untersuchung der Schwangerschaft als Einflußfaktor auf den Medikamentenabbau ist dies nicht möglich: Es gibt im Gegenteil eine Reihe von Hinweisen auf den gleichzeitigen Ablauf von Prozessen, die in der Nettoabbaugeschwindigkeit und auch in der Metabolitenproduktionsrate des Antipyrins nicht faßbar sind. Deswegen gehen Forschungen auch in die Richtung, mögliche Einflußfaktoren wie Hormonspiegel und ihre Dynamik zu untersuchen (Nau et al. 1984).

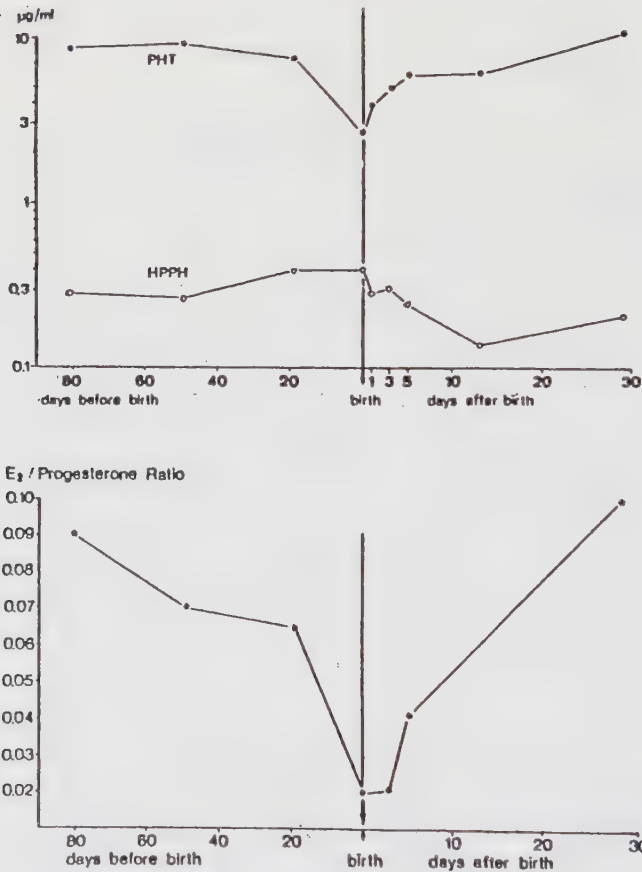


Abb.17: Korrelation: sinkender E_2 /Prog-Spiegel im Plasma und sinkender Plasmaspiegel an Phenytoin (PHT) bei steigendem p-Hydroxyphenytoin (HPPH) (Nau et al.1984).

Die Abb.17 zeigt ein Beispiel der Korrelation zwischen metabolischer Aktivität und Quotienten von Östradiol und Progesteron, die als Inhibitor bzw. als Induktor der Enzymaktivität verstanden werden. Daß dieser Quotient nicht der einzige rele-

vante Parameter der Aktivitätsänderung sein kann, zeigen andere Fälle, in denen keine signifikanten Korrelationen gefunden werden konnten (Nau et al. 1984).

Insgesamt ist trotz umfangreicher Studien gerade über die Antikonvulsivamedikation in der Schwangerschaft (Eadie et al. 1977) nicht klar, was die Determinanten der veränderten Enzymaktivität sind. Neben Anregung der Enzyme tritt bei anderen Patientinnen auch Hemmung der Aktivität auf (Nau et al. 1983).

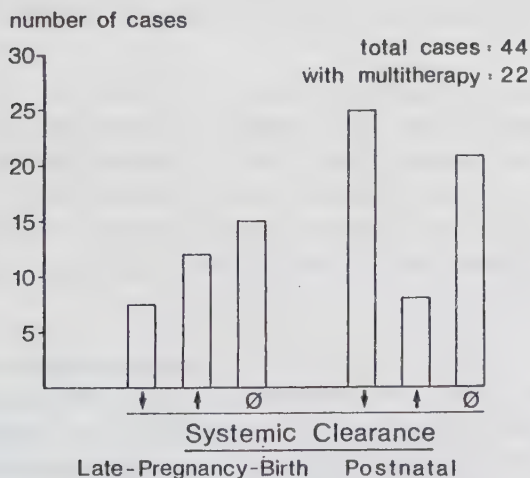


Abb. 18: Änderung der Clearance-Werte für Anticonvulsiva in der Schwangerschaft und nach der Geburt (aus Nau et al. 1983)

Abb. 18 zeigt eine Zusammenstellung von Fällen mit gesteigerter, gesunkener und gleichgebliebener Clearance von Anticonvulsiva in der Schwangerschaft.

Da bei therapeutischer Anwendung dieser Pharmaka auch mit modernen Methoden wie ^{13}C -Markierung (Wittfoht et al. 1982) keine basalen Bedingungen für die Untersuchung des Lebermetabolismus geschaffen werden können, hat der Antipyrin-Test

unter definierten Bedingungen seine besondere Bedeutung für hier ablaufende Prozesse.

Im einzelnen wird das Resultat dieser Untersuchung im folgenden besprochen, doch sei auch auf die weitergehende Bedeutung des Fremdstoffe abbauenden Enzymsystems für das Verständnis der Cancerogenese hingewiesen. Vergleichende Messungen von Antipyrin-Abbau in vivo und Benzpyrenhydroxylase in vitro ergaben eine Beziehung beider Parameter zur Aktivität der mischfunktionellen Oxidasen, die zwar für eine klinische Vorhersage des einen aus dem anderen nicht ausreicht, aber doch Gemeinsamkeiten des Abbauweges aufzeigt (Kalamegham et al. 1979). (Abb. 19).

In anderen Studien sind noch engere Korrelationen mit verschiedenen Methoden gefunden worden (Kapitulnik et al. 1977; Kellerman et al. 1976, 1978). Dabei kann Antipyrin zwar nicht als Testsubstanz für andere Substanzen eingesetzt werden, doch können mit Antipyrin einige Determinanten, die es höchstwahrscheinlich mit anderen Substanzen gemeinsam hat, gemessen werden.

Mehr oder weniger enge Korrelationen scheinen auch hier vom verschiedenen Ausmaß der Kompetition um die Enzymbindungsstellen einerseits und andererseits vom jeweiligen Grad des Überlappens der Substratspezifität der Isoenzyme abzuhängen. Eine direkte Vorhersage auf den Metabolismus anderer Substanzen scheint erst nach Klärung dieser Verhältnisse innerhalb des Fremdstoffe abbauenden Enzymsystems realistisch zu sein.

Resultate

a) Die Phase der Resorption und Distribution von Antipyrin wird durch die Schwangerschaft verlängert. Die Veränderung in der Frühschwangerschaft ist nicht sehr ausgeprägt, was auf die generell sehr gute Resorption und schnelle Verteilung des Antipyrins zurückgeführt wird. Vorhandene Unterschiede müssen im Zusammenhang mit verlangsamter Magenentleerung und verminderter Darmmotilität gesehen werden (Krauer u. Krauer 1977). Mit der Zunahme bzw. der Verschiebung von Körperwasser in den extracellulären Raum während der Gravidität geht für Antipyrin eine Veränderung des Distributionskoeffizienten einher. Dies bestätigen Ergebnisse von Chiba et al. 1982 aus der Spätschwangerschaft und auch Ergebnisse an der graviden Ratte (Dean et al. 1980).

Schwangerschaftsspezifische Einflüsse auf den Wasserhaushalt bzw. die Verteilung von Pharmaka, wie vermehrte Nierendurchblutung mit erhöhter glomerulärer Filtrationsrate, verminderte Proteinbindungskapazität etc. (Krauer et al. 1980) gehen offenbar nicht in die Pharmakokinetik des Antipyrins ein. Dies entspricht den oben aufgeführten pharmakokinetischen Eigenschaften des Antipyrins mit seiner fast ausschließlich hepatischen Elimination.

b) Der Antipyrin-Abbau veränderte sich bei den einzelnen Probandinnen in verschieden starkem Ausmaß. In 7 Fällen nahm die Clearance zu, in einem nahm sie ab, in 3 Fällen änderte sie sich kaum. Vorläufig wird dies Ergebnis als Trend zu erhöhter Verstoffwechselung des Antipyrins in der frühen Schwangerschaft verstanden. Es sei aber auf die Möglichkeit hingewiesen, daß sich bei weiteren Untersuchungen zum gleichen Gegenstand durchaus eine genetisch einfach determinierte Verteilung ergeben könnte: Eine Gruppe steigert, eine vermindert und eine behält den Antipyrin-Abbau unverändert in der Schwangerschaft. Mit einer solchen Verteilung wäre aber noch nichts über die Mechanismen dieser Veränderungen im einzelnen ausgesagt.

c) Die Plasmaspiegel von Östradiol und Progesteron steigen bei allen Probandinnen in der Frühschwangerschaft an. Der Quotient aus Östradiol und Progesteron sinkt bei 7 Probandinnen deutlich, bei 2 Probandinnen gering, und bei 2 Probandinnen steigt er an. Es zeigt sich eine Tendenz zu sinkenden E_2 /Prog-Quotienten in der Frühschwangerschaft. Eindeutig sind die Hormonquotienten mit der Clearance korreliert: Steigende Clearances treffen mit sinkenden E_2 /Prog-Quotienten zusammen.

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie sind:

- a) Geringe Verlängerung der Phase von Resorption und Distribution von Antipyrin
- b) Tendenz zu höherer Antipyrin-Clearance in der frühen Schwangerschaft
- c) Enger Zusammenhang der Antipyrin-Clearance mit dem Quotienten von Östradiol und Progesteron.

Leberfunktionstests

Da die Veränderung der Antipyrin-Clearance in der Schwangerschaft hauptsächlich durch die geänderte hepatische Metabolisierungsrate bestimmt wird (Dvorchik 1982), konzentrieren sich mögliche Erklärungen auf die Vorgänge in der Leber. Das Verhalten der Leber in der Schwangerschaft ist von Combes u. Adams 1972 beschrieben worden. Hier sollen exemplarisch einige Leberfunktionsproben vorgestellt werden, die sich in der Schwangerschaft ändern.

Der Bromsulphaleintest wurde in verschiedenen Techniken vorgestellt, die eine sehr feine Diagnostik unterhalb der klinischen Schwelle zum Pathologischen erlauben. Drei Prozesse werden im wesentlichen unterschieden: Transport des Farbstoffs in der Leberzelle, Metabolisierung und Ausscheidung des an Gluthation gekoppelten Farbstoffs ins Gallesystem.

Tindall und Beazley 1965 und 1966 nehmen als Indikator für die Exkretionskapazität der Leberzellen den Anteil der Ausscheidung ins Gallesystem an der Gesamtsumme des die Leberzelle verlassenden Farbstoffs (ein Teil tritt wieder ins Plasma über). Gegen Ende der Schwangerschaft fällt diese Kapazität ab, in Mehrlingsschwangerschaften deutlicher als in Einlingsschwangerschaften. (Tab.11).

Proportion of BSP leaving the liver cells per minute which is excreted into the bile

Multiple pregnancy (31 cases)	44.38 $\pm$ 21.08
Not pregnant (33 cases)	84.73 $\pm$ 20.58
Singleton pregnancy (28 cases)	53.37 $\pm$ 20.86

Tabelle 11(aus Beazley u. Tindall 1966)

Combes et al. 1963 bestimmten die maximale Exkretionsgeschwindigkeit für BSP als Maß der Aktivität dieses Transportprozesses. Sie konnten im II. Trimenon einen Abfall und im letzten Trimenon einen Wiederanstieg der Exkretionsaktivität feststellen.

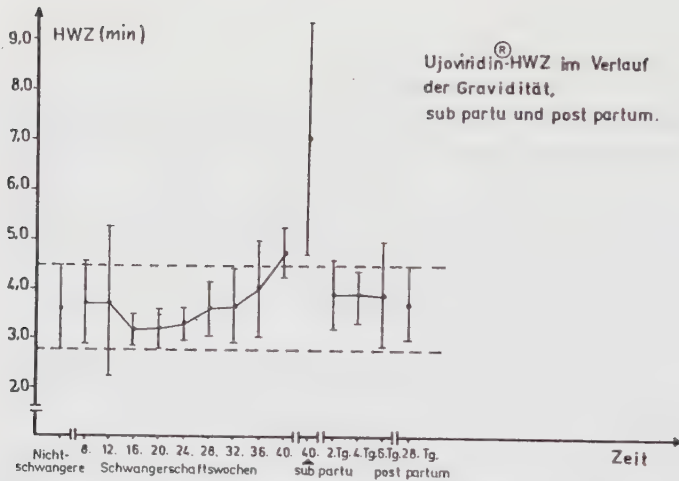


Abb. 19 : Halbwertszeit (HWZ) in Minuten nach Belastung mit 0,5 mg/kg Körpermasse Indocyaningrün für die Kontrollgruppe, für die einzelnen Lunarmonate der Gravidität, sub partu und post partum (Mittelwerte und Standardabweichungen)

(aus Rudolf et al. 1977)

Gleichzeitig maßen sie die relative Speicherkapazität der Leberzellen für BSP pro Plasmakonzentration als Maß einer intrinsischen Leberveränderung in der Schwangerschaft, die möglicherweise auch für andere Substrate als nur für BSP wirksam sein könnte. Diese steigt im II. und fällt im III. Trimenon wieder auf weniger stark erhöhte Werte.

Ebenfalls die Exkretionsleistung der Leber wird mit der Indocyaningrün-Methode gemessen. Die Verlaufskurve der Eliminierungsgeschwindigkeit zeigt einen deutlichen Abfall in der 16. Schwangerschaftswoche und dann einen langsamen Anstieg auf deutlich erhöhte Halbwertszeiten bis zum Ende der Schwangerschaft. Zur Geburt erscheint ein drastisch erhöhter Wert, und im Wochenbett normalisiert sich die Halbwertszeit nach einem schnellen Abfall dann langsam wieder (Rudolf et al. 1977, Abb. 19).

Diese Farbstoffeliminationstests sind relativ weit von der Methodik des Antipyrin-Tests und seinem physiologischen Korrelat entfernt.

So ist die Arbeit von Nöschel et al. 1974 interessant, die sowohl die Indocyanningrün-Probe als auch den Aminopyrin-Test, ein dem Antipyrin-Test sehr ähnliches Verfahren, unter der Geburt durchführten. Beide Tests zeigten eine deutliche Ausscheidungsverlangsamung. Zur Geburt sind allerdings noch weitere komplizierte physiologische Veränderungen zusätzlich zu den Schwangerschaftsveränderungen zu bedenken.

Diese Koinzidenz der verschiedenen Leberfunktionsänderungen unterstreicht aber, daß es sinnvoll ist, mehr als nur eine einzige Leberfunktion zu betrachten. Greim 1980 hat auf die klinische Bedeutung der gleichzeitigen Wirkung auf viele Leberfunktionen, z.B. bei Enzyminduktion, hingewiesen; allerdings muß davor gewarnt werden, außerhalb der Schwangerschaft gefundene Korrelationen der verschiedenen Tests auf die Schwangerschaft zu übertragen (Sotaniemi 1980), da sich die Schwangerschafts-Physiologie aus einer Vielzahl von teils gegenläufigen Faktoren bestimmt, die nicht in den einzelnen Tests vorhergesehen werden können. Es wird deshalb darauf verzichtet, die außerhalb der Schwangerschaft gefundenen Korrelationen hier zu diskutieren; nahe Verwandtschaft der gemessenen Vorgänge bedeutet nicht gleichsinnige Veränderung in der Schwangerschaft (Chibá et al. 1982).

Die Ausscheidungsrate an D-Glukarsäure wird wie der Antipyrin-Abbau von der Enzymaktivität im endoplasmatischen Retikulum bestimmt. Auch hier ist der Mechanismus, der im einzelnen bei Enzyminduktion zu vermehrter Glukarsäureausscheidung führt, nicht bekannt. Am Stoffwechselweg zur Glukarsäureproduktion aus UDP-Glukose sind als Enzyme die UDP-Glukose-Dehydrogenase, die D-Glukurono-S-Lakton-Hydrolase und die Glukuronolakton-Dehydrogenase beteiligt. (Park u. Breckenridge 1981).

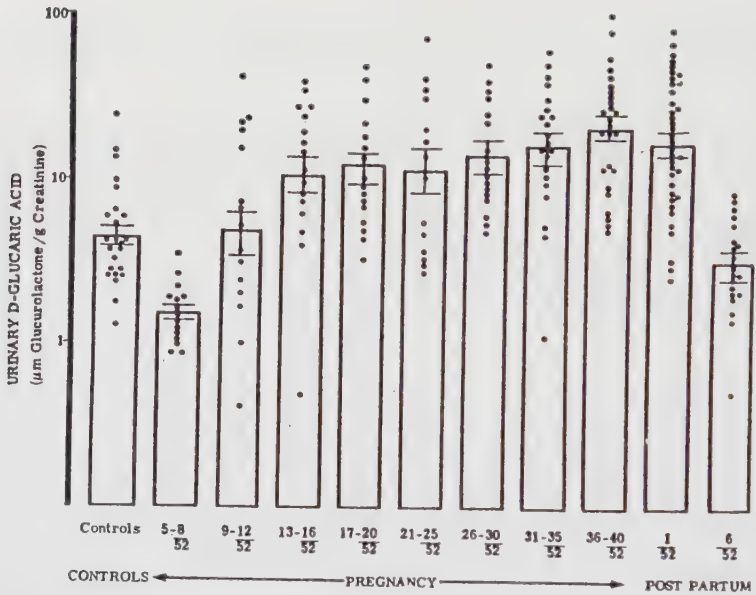


Abb.20:

The progressive increase in urinary D-glucuronic acid excretion during pregnancy, with return to normal levels by the sixth week post partum.

(aus Davis et al. 1973)

In der 5.-8. Woche sinkt die D-GA-Ausscheidung, dann steigt sie bis Termin auf übernormale Werte. 6 Wochen p.p. sind die Kontrollwerte wieder erreicht. (Abb.20)

Auch die β -Hydroxycortisolausscheidung als Parameter der hepatischen mikrosomalen Enzymaktivität soll in der Schwangerschaft ansteigen (Hunter 1976) und damit eine Enzyminduktion anzeigen. Hunter untersuchte auch den Plasmaspiegel des pp'-DDE, eines Metaboliten des Insektizids DDT, dessen Konzentration von der mikrosomalen Enzymaktivität abhängen soll. Eine deutliche Verminderung der Metabolitenproduktion fand sich erst nach der Schwangerschaft (Tab.12).

TABLE 12

Whole-blood concentrations (ng/ml) of *pp'*-DDE in non-pregnant and pregnant women

Non-pregnant women		Pregnant women (gestational age)			
Not on the pill	On the pill*	16 weeks	32 weeks	36 weeks *	6 weeks post partum
12.0† (n = 24)	14.6† (n = 24)	8.1 (n = 22)	10.1† (n = 21)	8.6† (n = 19)	6.2 (n = 22)

Values are means. Significance of differences tested using the Least Significant Ratio of geometric means.

* Low-dose (50 µg per pill or less).

† Significantly different ($P < 0.05$) from value at 6 weeks post partum.

Tab.12 (aus Hunter 1976)

Sowohl methodisch als auch von den Ergebnissen her sind diese Untersuchungen sehr schwierig zu beurteilen.

Einen scheinbar eindeutigeren Befund erbrachten die elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Peres et al. 1971, die an Leberbiopsien Schwangerer durchgeführt wurden. Es stellte sich eine Proliferation des endoplasmatischen Retikulums, des histologischen Korrelats der Mikrosomenfraktion, dar, wie sie schon vorher bei Frauen unter oralen Kontrazeptiva gesehen worden war. Die Autoren schlossen auf eine Enzyminduktion, die allerdings weder in vitro noch in vivo verifiziert wurde. Gerade der Einfluß der oralen Kontrazeptiva weist aber eher in die Richtung einer in-vivo-Inhibition der mikrosomalen Enzyme (s.u.). Adlercreutz et al. (zit. nach Combes u. Adams 1972) fanden demgegenüber keine Proliferation oder andere ultrastrukturellen Veränderungen bei normaler Schwangerschaft. Von Vuitton et al. 1981 wird sogar der Schluß von erhöhter P-450-Konzentration auf beschleunigten Antipyrin-Abbau in Frage gestellt. Sie fanden statt dessen eine signifikante Beziehung zwischen Antipyrin-Abbau und NADPH-Cytochrom-c-Reduktase,

Will man die Ergebnisse der verschiedenen Methoden zur Untersuchung der schwangerschaftsbedingten Leberfunktionsveränderung zusammenfassen, so ergibt sich ein Bild von gleichzeitiger Beschleunigung und Verlangsamung verschiedener Teilfunktionen bzw. von sukzessivem Wandel von verstärkter und verminderter Leberleistung im Schwangerschaftsverlauf.

Antipyrin-Test in graviditate

In der menschlichen Schwangerschaft ist der Antipyrin-Test meines Wissens nur einmal von Chiba et al. 1982 durchgeführt worden. Er untersuchte 4 Frauen 4-5 Wochen vor Termin, die alle unter Langzeitmedikation mit Anticonvulsiva standen. Die Frauen zeigten verminderte Clearance-Raten für Antipyrin während der Spätschwangerschaft. 2-9 Tage p.p. waren sie wieder leicht gestiegen und 3 Monate p.p. entsprachen sie denen von nicht-schwangeren Frauen unter vergleichbarer Medikation. Gegenüber einer medikamentenfreien Kontrollgruppe waren die Clearance-Raten erhöht, ein durch die Anticonvulsiva-bedingte Enzyminduktion erklärbarer Befund. Interessanterweise waren gleichzeitig zur verlangsamten Antipyrin-Ausscheidung die Plasmaspiegel der Begleitmedikamente erniedrigt, zwei gegenläufige Befunde.

Chiba schließt daraus, daß für die abgefallenen Anticonvulsiva-Plasmaspiegel nicht eine vermehrte oxidative Abbauleistung der Leber verantwortlich sein könne. Dieser Schluß scheint vor dem Hintergrund der Multiplizität des P-450-Systems nicht zwingend notwendig zu sein. Die Gegenläufigkeit der Befunde könnte mit verschiedenen am Abbau der Anticonvulsiva und des Antipyrins beteiligten (Iso)Enzymen erklärt werden. Auffällig ist an den Resultaten dieser Studie auch, daß der Antipyrin-Abbau im untersuchten Kollektiv durch die Anticonvulsivamedikation nicht angeregt worden zu sein scheint. Dieses besondere Phänomen wurde in ähnlicher Weise von Schlede u. Borowski 1973 an Ratten beobachtet. Während Phenobarbital an nicht graviden Ratten den P-450-Gehalt der Leber über Enzyminduktion steigern konnte, war dies während der Gravidität nicht möglich. Offenbar ist während der Schwangerschaft die Induzierbarkeit des arzneimittelabbauenden Enzymsystems verändert.

Eine ähnliche Leberleistung wie der Antipyrin-Test mißt der Aminopyrin-Test. Die Metabolisierung des Aminopyrins läuft allerdings hauptsächlich über eine N-Demethylierung, während

Antipyrin über Hydroxilierungen und Demethylierung zu den drei Hauptmetaboliten, 3-OH-Methylantipyrin, 4-OH-Antipyrin und Norantipyrin abgebaut wird (Danhof et al. 1979; Brodie, Axelrod 1950b). Müller und Nöschel 1975 fanden mit einem verminderten Aminopyrin-Abbau in der Spätschwangerschaft ebenfalls eine verminderte Aktivität der mikrosomalen Enzyme, wenngleich nicht genau derselben, die Antipyrin abbauen.

Die eigenen Ergebnisse aus der Frühschwangerschaft mit ihrem Trend zu induziertem Antipyrin-Abbau differieren von diesen Angaben. Wollte man einen Zusammenhang herstellen, so müßte eine zweiphasige Verlaufskurve über die Schwangerschaft gefordert werden, ähnlich, wie sie für die D-Glukarsäure-Ausscheidung bekannt ist.

Zu Beginn der Gravidität könnte eine Beschleunigung einsetzen, gegen Ende eine Verlangsamung und nach der Geburt eine erneute Beschleunigung, wie sie Hunter 1976 und Berlin u. Vesell 1982 gefunden haben. Eine solche Hypothese ist allerdings aus den vorliegenden Daten nicht zu beweisen. Es erscheint möglich, daß ganz andere Faktoren die Veränderungen der Frühschwangerschaft bestimmen als die der Spätschwangerschaft.

In vielen Untersuchungen wurden immer wieder die schwangerschaftsspezifischen Hormonveränderungen als Ursache des veränderten Fremdstoffabbaus angenommen.

Die Steroid - Hormonspiegel sind in der Frühschwangerschaft relativ wenig verändert. Erst mit zunehmender Hormonproduktion der Plazenta ab der 10. Woche beginnen die Steroidspiegel rasch zu steigen. Dann steigen beide Hormone, Östradiol und Progesteron, etwa gleich schnell auf 6-7fache Werte bis zum Ende der Schwangerschaft an. (Kemeter, Friedrich 1978; Abb. 21,

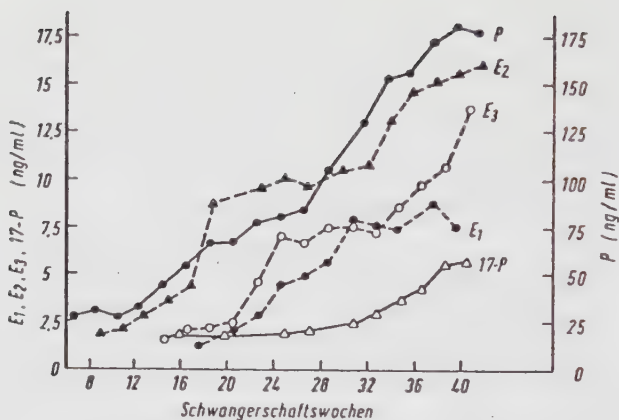


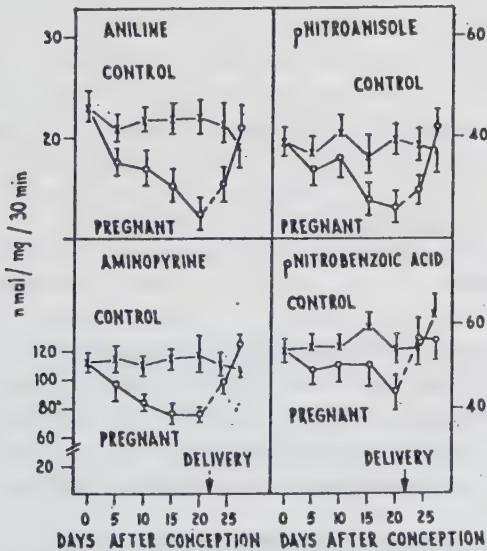
Abb. 21 : Der Verlauf der Plasmawerte von Progesteron (P) und 17 α -OH-Progesteron (17 P) sowie von unkonjugiertem Östron (E₁), Östradiol (E₂) und Östriol (E₃) in der Schwangerschaft (zit. nach Kemeter, Friedrich 1978).

Will man die Hormonkonzentrationen mit dem Antipyrin-Abbau in Beziehung setzen, so muß der inhibitorische Effekt der Östrogene (s.u.) und der induktive Effekt des Progesteron (s.u.) auf die Fremdstoffe abbauenden Enzyme berücksichtigt werden. Es muß also der Quotient der Hormonkonzentrationen (E₂/Prog) gebildet werden, um den Einfluß dieser Hormone zu beschreiben. Der Hormonquotient unterliegt in der Frühschwangerschaft und später feineren Veränderungen, die mit dem Antipyrin-Abbau korreliert sind. Ist der E₂/Prog-Quotient vermindert, ergibt sich eine gesteigerte Antipyrin-Clearance. Dieser Zusammenhang weist auf einen anderen als summativen Effekt der Steroide hin.

Durch die große Streubreite der Plasmakonzentrationen läßt sich leider nicht vorhersagen, wie sich der Hormonquotient im Laufe der Schwangerschaft entwickelt. Nach Hasan 1974 kann man lediglich ein relativ stabiles, fein veränderliches Verhältnis erwarten.

Mit Rattenexperimenten stellten Dean et al. 1975 in Verlaufskurven über die ganze Schwangerschaft dar, wie sich die Aktivität der mikrosomalen Enzyme ändert. Diese Kurven zeigen über die Schwangerschaft einen Abfall der Aktivität und vor der Geburt wieder einen Anstieg gegen Normalwerte. Bemerkenswert ist die große Unterschiedlichkeit der einzelnen substratspezifischen Verlaufskurven:

Die Lebermasse nimmt zu, doch die Cytochrom p-450-Konzentration nimmt ab (Abb. 22). Die Kurven von vier unterschiedlichen Substraten sind abgebildet:



(aus Dean et al. 1975)

Abb. 22: Levels of in vitro hepatic drug metabolism.

The levels of in vitro aniline para-hydroxylation, p-nitroanisole O-demethylation, aminopyrine N-demethylation, and p-nitrobenzoic acid reduction, at intervals during pregnancy and postpartum, are compared with the levels in nonpregnant controls estimated at the same time. Each point represents the mean of the product formed (nanomoles per mg of microsomal protein per 30 min) and the SE of the data from 12 animals. Significant

differences existed between control and pregnant samples at days 5, 10, 15, and 20 (aniline): days 15 and 20 (p-nitroaniline); days 10, 15, and 20 (aminopyrine), and day 20 (p-nitrobenzoic acid). In all cases $p < 0.01$.

Vor der Geburt ist ein Absinken des Progesteronspiegels mit gleichzeitigem Ansteigen des Abbauproduktes 20- α -Hydroxiprogesteron zu sehen. Zugleich nimmt die enzymale Aktivität wieder zu.

Die Steroidhormone sind auch am Menschen vielfach auf ihren Einfluß auf den Fremdstoffabbau untersucht worden. Nur teilweise wurden übereinstimmende Resultate erzielt.

Der inhibitorische Effekt oraler Kontrazeptiva (OC) ist vielfach belegt. Meist sind dies Mischungen von synthetischen Östrogenen und Progestagenen im Verhältnis 10:1 (Carter 1974; Field 1978; Homeida 1978; Abernethy u. Greenblatt 1981; O'Malley 1972). Teunissen et al. 1982 fanden darüber hinaus bei vermindertem Antipyrin-Abbau unter OC ein leicht verändertes Metabolitenmuster. Während die N-Demethylierung um 40% gesunken war, waren die 4-Hydroxilierung und die 3-Methylhydroxilierung um 30% gesunken gegenüber einer Kontrollgruppe OC-freier Frauen.

Testosteron induziert den Antipyrin-Abbau, aber auch die eigene Metabolisierung (Johnsen et al. 1976). Rautio et al. 1979 fanden eine Clearance-Steigerung nach Medroxiprogesteron, und Conney 1967 spricht von einer induzierenden Wirkung von Östrogenen und Progesteron. Hall et al. 1971 fanden eine erhöhte D-Glukarsäure-Ausscheidung nach Progesteron ebenso wie nach Phenobarbital und schließen auf eine Enzyminduktion.

Im Aminopyrin-Atemtest war wiederum ein Abfall der Ausscheidung nach Norethindrin festzustellen. Im normalen Zyklus gab es in der systematischen Untersuchung von Riester et al. 1980 keine signifikanten Halbwertszeitveränderungen. Kellermann et al. 1976 hatten in einer Einzelfallbeobachtung in vitro zur Mitte des Zyklus gesunkene Halbwertszeiten für Antipyrin beobachtet, wie

auch Wilson et al. 1982 für Metoprolol eine erhöhte Clearance (gesunkene $t_{1/2}$) um den Zeitpunkt der Ovulation festgestellt hatten.

Eine induzierende Wirkung des Progesteron und Inhibition durch Östrogen würde also nicht überraschen.

Feuer und Kardish 1975 gingen der interessanten Beobachtung im Rattenexperiment nach, daß die reduzierten Progesteron-Metaboliten (Pregnanolon, Pregnanediol) bei der nicht graviden Ratte den Antipyrin-Abbau eher hemmten und das Hydroxyprogesteron ihn eher beschleunigte.

Tephly und Mannering 1968 beschrieben demgegenüber in vitro eine starke kompetitive Hemmung des arzneimittelabbauenden Enzymsystems durch verschiedene Steroide. Substrate ihrer Versuche waren Hexobarbital und Äthylmorphin. Die gefundenen Inhibitionskonstanten entsprechen gut den von Kuntzman et al. (zit. bei Tephly u. Mannering 1968) gefundenen Bindungskonstanten für dieselben Steroide.

Aus diesen hier aufgeführten Befunden sind verschiedene Erklärungsmodelle zum veränderten Fremdstoffabbau in der Schwangerschaft entwickelt worden.

Hunter stützt sich auf beschriebene induktive Effekte der Steroidhormone (Conney 1967) und auf die kompetitive Inhibition durch Steroide (Tephly u. Mannering 1968). Während der Schwangerschaft könnte eine Balance zwischen beiden Effekten bestehen, die durch den geburtsbedingten Wegfall der Steroide aus dem zirkulierenden Blut gestört wird: Der kompetitive Effekt fällt weg, während der auf Proteinsynthese beruhende Effekt der Induktion noch nachwirkt. Zu erwarten wäre also eine Netto-Induktion nach der Geburt. Vorläufige Ergebnisse mit dem Antipyrin-Test bestätigten diese Hypothese: In den ersten Tagen p.p. gab es einen schnelleren Antipyrin-Abbau als 6 Wochen später. Endgültige Befunde liegen jedoch nicht vor. Die Konzentrationsabnahme des DDE 6 Wochen p.p. (s.o.) kann mit dieser Theorie auch nicht vollständig erklärt werden, da eine

6 Wochen nachwirkende Enzyminduktion ausgeschlossen werden kann.

Juchau und Fouts 1966 beschrieben nach anfänglicher kompetitiver Inhibition des mikrosomalen Enzymsystems durch Norethindrel eine anschließende induktive Wirkung dieses Progestagens bei männlichen Ratten. Es könnte also eine Regulation geben, die eine solche Balance nach einer Adaptationszeit in die eine oder andere Richtung beeinflusst, ohne daß die Plasmaspiegel durch die Geburt drastisch verändert sind.

Es ist nicht ganz klar, inwieweit Chiba's Beschreibung gesunder Anticonvulsivaspiegel bei verlängerter Antipyrin-Halbwertszeit auf normale Schwangerschaften übertragbar ist. Sie beleuchtet aber überzeugend die Vielfältigkeit der in der Leber ablaufenden Prozesse, die unter dem allgemeinen Stichwort "Fremdstoffabbau" subsummiert werden. Wenn die verminderten Anticonvulsivaspiegel auf Enzyminduktion während der Schwangerschaft beruhen sollten, müssen am Antipyrin-Abbau andere Enzyme beteiligt sein, die gegensätzlich verändert sind (Abb.23; aus Chiba et al. 1982).

Die Multiplizität des Cytochrom P-450-Systems ist vermutet worden, und es sind inzwischen einige Isoenzyme isoliert worden (Coon 1981). Eine Zusammenschau über die Induzierbarkeit der einzelnen Isoenzyme, die Wechselwirkungen der einzelnen Isoenzyme und der Substrate, den Grad der Substratspezifität bzw. des Überlappens der Spezifität kann aber noch nicht gegeben werden (Lu und West 1980).

Induktion und Inhibition der Fremdstoffe abbauenden Enzyme könnten auch mit dem Verhältnis beider antagonistisch wirkender Hormone, Östradiol und Progesteron, erklärt werden. Dafür spricht die hier gefundene qualitative Korrelation der E_2 /Prog-Quotienten mit den Clearance-Veränderungen in der Schwangerschaft.

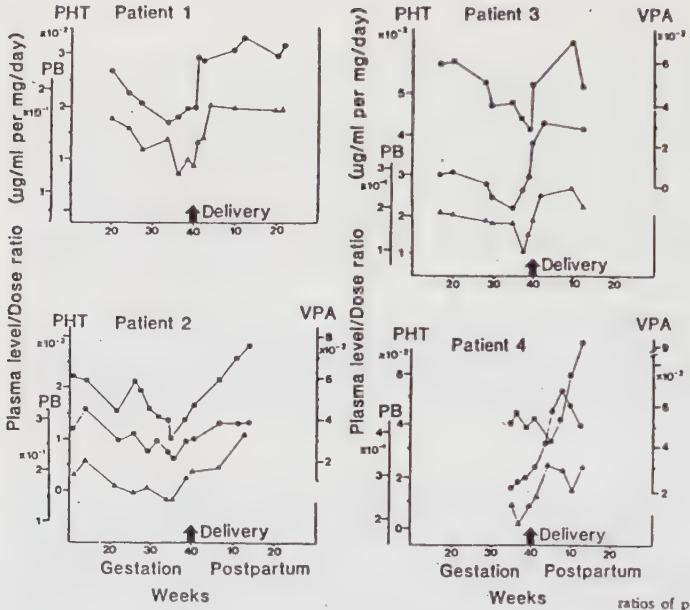
Um das Modell der sukzessiven Enzymaktivitätsänderungen in der Gravidität auszuführen, müßte mit Beginn der Schwangerschaft ein Absinken des E_2 /Prog-Quotienten mit Ansteigen der Clearance angenommen werden. Später würde der Quotient so zunehmen, daß die Antipyrin-Clearance unter Kontrollwerte absinkt. Eine solche Beziehung wurde hier jedoch nicht untersucht.

Eine weitere Möglichkeit des Zusammenwirkens der einzelnen Hormone wäre eine konzentrationsabhängige unterschiedliche Wirkung auf verschiedene Isoenzyme des arzneimittelabbauenden Enzymsystems.

Bei solchen Vorstellungen muß berücksichtigt werden, daß außer den Hormonkonzentrationen noch andere schwangerschaftsspezifische Faktoren wirksam sein müssen. Zum einen bestand keine direkte quantitative, sondern nur eine qualitative Beziehung zwischen Clearance-Abnahme und Hormonquotientenzunahme, und zum anderen gibt es zwar viele Hinweise auf Enzymhemmung durch Östrogen und -induktion durch Progesteron, doch müssen gleichzeitig Faktoren wie die Hormonmetaboliten und die Konkurrenz von Hormonen und Substraten bedacht werden.

Feuer und Kardisch beziehen die von ihnen an Ratten beobachtete Hemmung des Fremdstoffabbaus in der Gravidität auf eine veränderte Balance zwischen reduzierten (Inhibitoren) und hydroxilierten (Induktoren) Progesteron-Metaboliten. Nach der Schwangerschaft wird durch den kompletten Wegfall der Hormone die normale Balance wieder vorbereitet. Dean et al. 1975 untersuchten die Plasmakonzentrationskurve des 20- α -Hydroxyprogesterons und fanden kurz vor Termin einen Anstieg dieses Metaboliten zusammen mit dem Abfall von Progesteron. Gleichzeitig stieg die Enzymaktivität, was die Hypothese von Feuer und Kardish unterstützt.

Deans Vermutung geht allerdings dahin, daß nicht der erhöhte Progesteron-Spiegel für die Hemmung des Fremdstoffabbaus, die gerade in der Schwangerschaft nicht "sinnvoll" erscheint,



Plasma level per dosage ratios of phenytoin (PHT, circles), phenobarbital (PB, triangles), and valproic acid (VPA, squares) during pregnancy and puerperium in 4 epileptic patients.

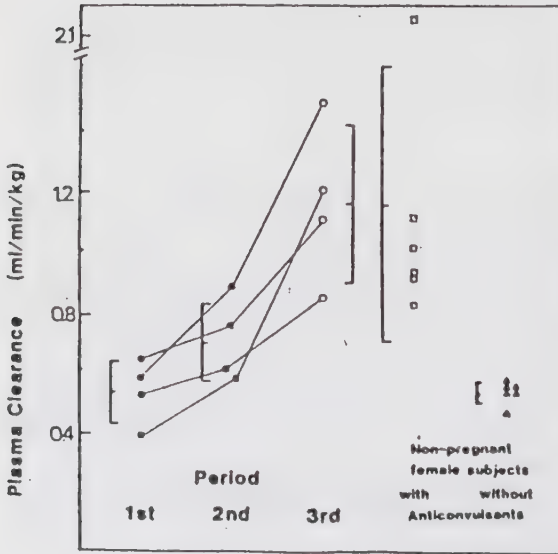


Abb.22: Individual data of antipyrine disposition examined in all subjects. 1st period = late pregnancy; 2nd period = soon after delivery; 3rd period = 3 months after delivery in pregnant epileptic group. data of mean $\pm$ SD are plotted (Chiba et al. 1982)

zuständig ist, sondern umgekehrt die Hemmung dazu gut ist, die hohen Schwangerschafts-erhaltenden Hormonspiegel zu sichern. Es muß ja immer bedacht werden, daß Fremdstoffe und endogene Steroide gemeinsame Substrate des Cytochrom P-450-Systems sind (Kuntzman 1969). Ein Regulationsprinzip für die vermutete Steuerung ist bisher noch nicht identifiziert worden.

Es kann vorläufig keine kohärente und beweisbare Theorie über die schwangerschaftsspezifischen Vorgänge, die zu einer Beschleunigung, aber auch zu einer Verlangsamung des Fremdstoffabbaus führen können, ausgemacht werden.

Es müssen aber

- 1) unterschiedliche Wirkungen der verschiedenen Steroid-Hormone und ihrer Metaboliten
- 2) unterschiedliche, möglicherweise konzentrationsabhängige Beeinflussungen der substratspezifischen Isoenzyme im fremdstoffabbauenden Enzymsystem
- 3) kompetitive Wechselwirkungen von Hormonen und Substraten untereinander und in bezug auf die Enzyme
- 4) übergeordnete Regulationsprinzipien

sowie unbekannte Mechanismen in Betracht gezogen werden, wenn die komplexe Erscheinung "Schwangerschaft" in ihrer Bedeutung für den Arzneimittelabbau untersucht wird.

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der Arbeit war, den Einfluß der Schwangerschaft auf die Aktivität des Fremdstoffe abbauenden Enzymsystems der Leber zu untersuchen. Dazu wurden 11 gesunde Frauen in und außerhalb der Schwangerschaft (1. Trimenon) mit dem Antipyrin-Test untersucht.

1) Im Vergleich zu außerhalb der Schwangerschaft wurde in der Schwangerschaft die Tendenz zu verlangsamer Resorption und Distribution von Antipyrin gefunden.

2) Die Abbaugeschwindigkeit von Antipyrin, gemessen als Plasma-Clearance und Halbwertszeit, nahm in der Schwangerschaft tendenziell zu. Statistische Signifikanz konnte in diesem Kollektiv nicht erreicht werden.

3) Die gleichzeitig gemessenen Plasmakonzentrationen von Östradiol und Progesteron nahmen in der Schwangerschaft zu, das Verhältnis der Hormone (Östradiol/Progesteron) nahm ab.

Es konnte ein enger Zusammenhang zwischen Veränderung des Antipyrin-Abbaus und geändertem Hormonverhältnis Östradiol/Progesteron in der Schwangerschaft gesehen werden. Mit sinkendem Hormonverhältnis beschleunigte sich der Antipyrin-Abbau. Östrogen kann als Inhibitor, Progesteron als Induktor des Fremdstoffe abbauenden Enzymsystems gesehen werden.

4) Die vielfältigen Einflüsse und Zusammenhänge von Schwangerschaft und mikrosomaler Enzymaktivität sind noch nicht zusammenfassend geklärt. Neben substratspezifisch verschiedenartigen Einflüssen der Schwangerschaft auf den Abbau von Fremdstoffen ist zu bedenken, daß der Antipyrin-Abbau durch mehrere (Iso)Enzyme bestimmt wird, die möglicherweise interindividuell stark variieren und in der Schwangerschaft nicht einheitlich verändert werden.

5) Antipyrin ist wegen seiner einzigartigen pharmakokinetischen Eigenschaften als Testsubstanz geeignet, erlaubt aber wegen der Multiplizität der am Fremdstoffabbau beteiligten Enzyme keine komplette Beurteilung des Fremdstoffe abbauenden Enzymsystems. Es gibt für dieses komplexe System bisher keine allgemein gültige Testsubstanz.

6) Die vorliegenden Ergebnisse aus der Frühschwangerschaft können nicht ohne weiteres auf die gesamte Schwangerschaft übertragen werden.

Literaturverzeichnis

- 1) Abernethy, D.R.; Greenblatt, D.J.; Zumbo, A.M.: Antipyrine determination by gas-liquid chromatography using nitrogen-phosphorus detection, *J.Chromatogr.* 223: 432-437 (1981)
- 2) Abernethy, D.R.; Greenblatt, D.J.: Impairment of antipyrine metabolism by low-dose oral contraceptive steroids, *Clin.Pharmacol.Ther.* 29: 106-110 (1981)
- 3) Abernethy, D.R.; Greenblatt, D.J.; Divoll, M.; Harmatz, J.S.; Shader, R.I.: Alterations in drug distribution and clearance due to obesity, *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 217: 681-685 (1981)
- 4) Aldridge, A.; Bailey, J.; Neims, A.H.: The disposition of Caffeine during and after pregnancy, *Seminars in Perinatology* 5: 310-314 (1981)
- 5) Alvares, A.P.: Interactions between environmental chemicals and drug biotransformation in man, *Clin.Pharmacokin.* 3: 462-477 (1978)
- 6) Alvares, A.P.; Kappas, A.; Eiseman, J.L.; Anderson, R.E.; Pantuck, C.B.; Pantuck, E.J.; Hsiao, K.-C.; Garland, W.A.; Conney, A.M.: Intraindividual variation in drug disposition, *Clin.Pharmacol.Ther.* 26: 407-419 (1979)
- 7) Andreasen, P.B.; Vesell, E.S.: Comparison of plasma levels of antipyrine, tolbutamide, and warfarin after oral and intravenous administration, *Clin.Pharmacol.Ther.* 16: 1059-1065 (1974)
- 8) Bach, B.; Hansen, J.M.; Kampmann, J.P.; Rasmussen, S.N.; Skovsted, L.: Disposition of antipyrine and phenytoin correlated with age and liver volume in man, *Clin.Pharmacokin.* 6: 389-396 (1981)
- 9) Beazley, J.M.; Tindall, V.R.: Changes in liver function during multiple pregnancy - using a modified bromsulphthalein test, *J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth.* 73: 658-661 (1966)
- 10) Berlin, Ch.M.; Vesell, E.S.: Antipyrine disposition in milk and saliva of lactating women, *Clin.Pharmacol.Ther.* 31: 38-44 (1982)
- 11) Böttcher, J.; Bässmann, H.; Schüppel, R.; Lehmann, W.D.: Preparative Isolation and purification of urinary conjugates in antipyrine metabolism in man and rat, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.* 321: 226-233 (1982)
- 12) Breimer, D.D.: Interindividual variations in drug disposition, Clinical implications and methods of investigation, *Clin.Pharmacokin.* 8: 371-377 (1983)

- 13) Brinkmann, H.J.; Hengstmann, J.H.; Müller, F.: Zur Pharmakokinetik des Phenazon beim Menschen, *Arzneim.-Forsch./Drug.Res.*27 (II): 1609-1612 (1977.)
- 14) Brodie, B.B.; Axelrod, J.: The fate of antipyrine in man, *J.Pharmacol.Exp.Ther.*98: 97-104 (1950) a
- 15) Brodie, B.B.; Axelrod, J.: The fate of aminopyrine (pyramidon) in man and methods for the estimation of aminopyrine and its metabolites in biological material, *J.Pharm.Exp.Therap.*99: 171-184 (1950) b
- 16) Carter, D.E.; Goldman, J.M.; Bressler, R.; Huxtable, R.J.; Christian, C.D.; Heine, M.W.: Effect of oral contraceptives on drug metabolism, *Clin.Pharmac.Ther.*15: 11-31 (1974)
- 17) Chiba, K.; Ishizaki, T.; Tabuchi, T.; Wagatsuma, T.; Nakazawa, Y.: Antipyrine disposition in relation to lowered anticonvulsant plasma level during pregnancy, *Obst Gynaec.*60: 620-626 (1982)
- 18) Combes, B.; Shibata, M.; Adams, R.; Mitchell, B.D.; Trammell, V.: Alterations in sulfobromophthalein sodium-removal mechanisms from blood during normal pregnancy, *J.Clin.Invest.*42: 1431-1441 (1963)
- 19) Combes, B.; Adams, R.H.: Disorders of the liver in pregnancy, *Pathophysiology of Gestation, Vol.I, Maternal Disorders*. Eds. N.S.Assali and Ch.R.Brinkman, Academic Press, New York; 1972
- 20) Conney, A.H.: Pharmacological implications of microsomal enzyme induction, *Pharmacol.Rev.*19: 317-366 (1967)
- 21) Conney, A.H.; Pantuck, E.J.; Kuntzman, R.; Kappas, A.; Anderson, K.E.; Alvares, A.P.: Nutrition and chemical biotransformation in man, *Clin.Pharmac.Ther.*22: 707-720 (1977)
- 22) Coon, M.J.: Drug metabolism by cytochrome P-450: progress and perspectives, *Drug Metab.Dispos.*9: 1-4 (1981)
- 23) Dam, M.; Mygind, K.J.; Christiansen, J.: Antiepileptic drugs: Plasma clearance during pregnancy, *Proceedings of the Joint Meeting of the Danish Neurological Society and the Association of British Neurologists, Royal College of Physicians, London: 179-183 (1975)*
- 24) Danhof, M.; Breimer, D.D.: Studies of the different metabolic pathways of antipyrine in man. I. Oral administration of 250, 500 and 1000 mg to healthy volunteers, *Br.J.Clin.Pharmacol.*8: 529-537 (1979)

- 25) Danhof, M.; de Groot-vander Vis, E.; Breimer, D.D.: Assay of antipyrine and its primary metabolites in plasma, saliva and urine by high-performance liquid chromatography and some preliminary results in man, *Pharmacology* 18: 210-223 (1979)
- 26) Danhof, M.; Verbeek, R.M.A.; van Boxtel, C.J.; Boeijinga, J.K.; Breimer, D.D.: Differential effects of enzyme induction on antipyrine metabolite formation, *Br.J.Clin. Pharmacol.* 13: 379-386 (1982)
- 27) Danhof, M.; van Zuilen, A.; Boeijinga, J.K.; Breimer, D.D.: Studies of different metabolic pathways of antipyrine and the influence of urinary collection time, *Eur.J.Clin. Pharmacol.* 21: 433-441 (1982)
- 28) Davis, M.; Simmons, C.J.; Dordoni, B.; Maxwell, J.D.; Williams, R.: Induction of hepatic enzymes during normal human pregnancy, *J.Obst.Gynaecol.* 80: 690-694 (1973)
- 29) Dean, M.E.; Stock, B.H.: Hepatic microsomal metabolism of drugs during pregnancy in the rat, *Drug Metab.Disp.* 3: 325-331 (1975)
- 30) Dean, M.; O'Donnell, L.; Penglis, S.; Stock, B.: Antipyrine pharmacokinetics in the pregnant rat, *Drug.Metab.Disp.* 8: 265-267 (1980)
- 31) Deutsche Forschungsgemeinschaft: Schwangerschaft und Kindheitsentwicklung: bisherige Ergebnisse eines seit 1964 geförderten Schwerpunktprogramms (Stand Mai 1976)/ im Auftr. d. Senatskomm. für Teratolog. Fragen. - Boppard: Boldt, 1977
- 32) Dokumente aus Hoechst Archiven,: Ludwig Knorr, Begründer Hoechst wissenschaftlicher Tradition (Hrsg:) Farbwerke Hoechst AG., 1968
- 33) Dvorchik, B.H.: Drug disposition during pregnancy, *Biol. Res.Preg.* 3: 129-137 (1982)
- 34) Eadie, M.J.; Lander, C.M.; Tyrer, J.H.: Plasma drug level monitoring in pregnancy, *Clinical Pharmacokin.* 2: 427-436 (1977)
- 35) Eichelbaum, M.; Ochs, H.R.; Roberts, G.; Somogyi, A.: Pharmacokinetics and metabolism of antipyrine (phenazone) after intravenous and oral administration. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 32(I): 575-578 (1982)
- 36) Elfström, J.; Lindgren, S.: Influence of bed rest on the pharmacokinetics of phenazone. *Europ.J.Clin.Pharmacol.* 13: 379-383 (1978)

- 37) Feuer, G.; Kardish, R.: Hormonal regulation of drug metabolism during pregnancy. *Int.J.Clin.Pharmacol.*11: 366-374 (1975)
- 38) Field, B.; Lu, Ch.; Hepner, G.W.: Inhibition of hepatic drug metabolism by norethindrone. *Clin.Pharmacol.Ther.*25: 196-198 (1979)
- 39) Frenkl, R.; Györe, A.; Mészáros, J.; Szeberényi, Sz.: A study of the enzyme inducing effect of physical exercise in man. The "trained liver". *J.Sports Med.*20: 371-376 (1980)
- 40) Goodman; Gillman: The pharmacological basis of therapeutics. Sixth edition. Macmillan Publishing, 1980 (New York)
- 41) Greenblatt, D.J.; Divoll, M.; Abernethy, D.R.; Harmatz, J.S.; Shader, R.I.: Antipyrine kinetics in the elderly. Prediction of age-related changes in benzodiazepine oxidizing capacity. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*220: 120-126 (1982)
- 42) Greim, H.: Enzyminduktion in der Leber verändert Arzneimittelwirkung. *Med.Klin.*75: 709-712 (1980)
- 43) Hall, D.G.; Fahim, M.S.; Famim, Z.; Der, R.; Dement, G.: The effect of progesterone on hepatic metabolism in animals and humans. *J.Reprod.Med.*6: 43-51 (1971)
- 44) Harman, A.W.; Penhall, R.K.; Priestly, B.G.; Frewin, D.B.; Phillips, P.J.; Clarkson, A.R.: Salivary antipyrine kinetics in hepatic and renal disease and in patients on anticonvulsant therapy. *Aust.N.Z.J.Med.*7: 385-390 (1977)
- 45) Hasan, S.H.: Steroid hormone levels during pregnancy in various species. *Advances in biosciences* 13: 181-197 (1974)
- 46) Homeida, M.; Halliwell, M.; Branch, R.A.: Effects of an oral contraceptive on hepatic size and antipyrine metabolism in premenopausal women. *Clin.Pharmacol.Ther.*24: 228-232 (1978)
- 47) Huffman, D.H.; Shoeman, D.W.; Azarnoff, D.L.: Correlation of the plasma elimination of antipyrine and the appearance of 4-hydroxy-antipyrine in the urine of man. *Biochem.Pharmacol.*23: 197-201 (1974)
- 48) Hunter, J.: Enzyme induction and inhibition in human pregnancy. In: "Anticonvulsant drugs and enzyme induction" (Eds. A.Richens and F.P.Woodford): 131-135 (Elsevier Amsterdam 1976)
- 49) Johnson, S. G.; Kampmann, J.P.; Bennett, E.P.; Jørgensen, F.Sch.: Enzyme induction by oral testosterone. *Clin.Pharmacol.Ther.*20: 233-237 (1976)

- 50) Juchau, M.R.; Fouts, J.R.: Effects of norethynodrel and progesterone on hepatic microsomal drug-metabolizing enzyme systems. *Biochem.Pharmacol.*15: 891-898 (1966)
- 51) Jusko, W.J.: Influence of cigarette smoking on drug metabolism in man. *Drug Metab.Rev.*9(2): 221-236 (1979)
- 52) Kalamegham, R.; Krishnaswamy, K.; Krishnamurthy, S.; Bhargava, R.N.K.: Metabolism of drugs and carcinogens in man: antipyrine elimination as an indicator. *Clin. Pharmac.Ther.*25: 67-73 (1979)
- 53) Kapitulnik, J.; Poppers, P.J.; Conney, A.H.: Comparative metabolism of benzo(a)pyrene and drugs in human liver. *Clin.Pharmac.Ther.*21: 165-176 (1977)
- 54) Kappas, A.; Alvares, A.P.; Anderson, K.E.; Pantuck, E.J.; Pantuck, C.B.; Chang, R.; Conney A.H.: Effect of charcoal-broiled beef on antipyrine and theophylline metabolism. *Clin.Pharmac.Ther.*23: 445-450 (1978)
- 55) Kellermann, G.; Luyten-Kellermann, M.; Horning, M.G.; Stafford, M.: Elimination of antipyrine and benzo(a)pyrene metabolism in cultured human lymphocytes. *Clin.Pharmac. Ther.*20: 72-80 (1976)
- 56) Kellermann, G.; Luyten-Kellermann, M.: Benzo(a)pyrene metabolism and plasma elimination rates of phenacetin, acetanilide and theophylline in man. *Pharmacology* 17: 191-200 (1978)
- 57) Kemeter, F.: *Endokrinologie der Schwangerschaft. Klinik der Frauenheilkunde, Bd.I, Ergänzung* 1978
- 58) Krauer, B.; Krauer, F.: Drug kinetics in pregnancy. *Clin.Pharmacokin.*2: 167-181 (1977)
- 59) Krauer, B.; Krauer, F.; Hytten, F.E.: Drug disposition and pharmacokinetics in the maternal-placental-fetal unit. *Pharmac.Ther.*10: 301-328 (1980)
- 60) Kuntzman, R.: Drugs and enzyme induction. *Ann.Rev.Pharmac.* 9: 21-36 (1969)
- 61) Lindgren, S.; Collste, P.; Norlander, B.; Sjoqvist, F.: Gas chromatographic assessment of the reproducibility of phenazone plasma half-life in young healthy volunteers. *Europ.J.Clin.Pharmacol.*7: 381-385 (1974)
- 62) Lu, A.Y.H.; West, S.B.: Multiplicity of mammalian microsomal cytochromes P-450. *Pharmac.Rev.*31: 277-295 (1980)
- 63) Müller, B.; Nöschel, H.: Auswirkung der Schwangerschaft auf die Biotransformation von Aminophenazon. *Zbl.Gynäk.* 97: 601-604 (1975)

- 64) Nau, H.; Kuhnz, W.; Egger, H.-J.; Rating, D.; Helge, H.: Anticonvulsants during pregnancy and lactation. Trans-placental, maternal and neonatal pharmacokinetics. Clin.Pharmacokin.7: 508-543 (1982)
- 65) Nau, H.; Loock, W.; Schmidt-Gollwitzer, M.; Kuhnz, W.: Pregnancy-specific changes in hepatic drug metabolism in man.in: Krauer,F.et al.(Eds.):Drugs and pregnancy,Academic press, New York, 1985
- 66) Nau, H.; Schmidt-Gollwitzer, M.; Kuhnz, W.; Koch, S.; Helge, H.; Rating, D.: Antiepileptic drug disposition, protein binding, and progesterone/estradiol serum concentration ratios during pregnancy. Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium. Ed. by R.J.Porter et al. Raven Press, New York, 239-249 (1984)
- 67) Netter, K.J.: Inhibition of oxidative drug metabolism in microsomes. Pharmac.Ther.10: 515-535 (1980)
- 68) Nöschel, H.; Müller, B.; Trörlzsch, M.; Bonow, A.: Untersuchungen zur Elimination von Arzneimitteln unter der Geburt. Zbl.Gynäk.96: 118-122 (1974)
- 69) Ochs, H.R.; Verburg-Ochs, B.: Einfluß von Alter, Gewicht, Geschlecht und Rauchgewohnheiten auf die Medikamentendosierung. Internist 24: 167-181 (1983)
- 70) O'Malley, K.; Stevenson, I.H.; Crooks, J.: Impairment of human drug metabolism by oral contraceptive steroids. Clin.Pharmac.Ther.13: 552-557 (1972)
- 71) Pantuck, E.J.; Pantuck, C.B.; Garland, W.A.; Min, B.H.; Wattenberg, L.W.; Anderson, K.E.; Kappas, A.; Conney, A.H.: Stimulatory effect of brussel sprouts and cabbage on human drug metabolism. Clin.Pharmac.Ther.25: 88-95 (1978)
- 72) Park, B.K.: Assessment of the drug metabolism capacity of the liver. Br.J.Clin.Pharmacol.14: 631-651 (1982)
- 73) Park, B.K.; Breckenridge, A.M.: Clinical implications of enzyme induction and enzyme inhibition. Clin.Pharmacokin. 6: 1-24 (1981)
- 74) Pérez, V.; Gorodisch, S.; Casavilla, F.; Maruffo, C.: Ultrastructure of human liver at the end of normal pregnancy. Am.J.Obstet.Gynaec.110: 428-431 (1971)
- 75) Philipson, A.: Pharmacokinetics of ampicillin during pregnancy. J.Infect.Dis.136: 370 (1977)
- 76) Rautio, A.; Kauppila, A.J.; Tuimala, R.J.; Sotaniemi, E.A.: Antipyrine metabolism and liver function in patients treated with high-dose medroxyprogesterone. Biomed.31: 135-138 (1979)

- 77) Riester, E.F.; Pantuck, E.J.; Pantuck, C.B.; Passananti, G.Th.; Vesell, E.S.; Conney, A.H.: Antipyrine metabolism during the menstrual cycle. Clin.Pharmacol.Ther.28: 384-391 (1980)
- 78) Rudolf, H.; Goretzlehner, G.; Brüggmann, E.; Töwe, E.; Rudolf, K.: Beurteilung der Leberfunktion mit Indocyanin-grün (Ujoyiridin^R) während der normalen Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett. Zbl.Gynäkol.99: 1548-1553 (1977)
- 79) Schlede, E.; Borowski, R.: Decreased effect of phenobarbital treatment on microsomal drug metabolizing enzyme activity during gestation. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.281: 341-355 (1974)
- 80) Schmidt-Gollwitzer, M.: Korrelation zwischen den Sexualsteroiden im Serum und im Endometrium, den Östradiol- und Progesteron-bindenden Rezeptorproteinen und der Aktivität der 17 β -HSD während des mensuellen Zyklus. Habilitationsschrift, Freie Universität Berlin (1978)
- 81) Shively, C.A.; Simons, R.J.; Vesell, E.S.: A sensitive gas-chromatographic assay using a nitrogen-phosphorus-detector for determination of antipyrine and aminopyrine in biological fluids. Pharmacology 19: 228-236 (1979)
- 82) Song, C.S.; Rifkind, A.B.; Gillette, P.N.; Kappas, A.: Hormones and the liver. Am.J.Obst.& Gynaec.105: 813-847 (1969)
- 83) Sotaniemi, E.A.; Pelkonen, R.O.; Puukka, M.: Measurement of hepatic drug metabolizing enzyme activity in man. Comparison of three different assays. Eur.J.Clin.Pharmacol. 17: 267-274 (1980)
- 84) Staiger, Ch.; de Vries, J.; Walter, E.: A rapid and sensitive method for the determination of phenazone (antipyrine) using gas-liquid-chromatography with nitrogen detection. J.Clin.Chem.Clin.Biochem.18: 817-819 (1980)
- 85) Stevenson, I.H.: Factors influencing antipyrine elimination. Br.J.Clin.Pharmacol.4: 261-265 (1977)
- 86) Sultatos, L.G.; Dvorchik, B.H.; Vesell, E.S.; Shand, D.G.; Branch, R.A.: Further observations on relationship between antipyrine half-life, clearance and volume of distribution. An appraisal of alternative kinetic parameters used to assess the elimination of antipyrine. Clin. Pharmacokin.5: 263-273 (1980)
- 87) Tephly, T.R.; Mannering, G.J.: Inhibition of drug metabolism by steroids. Mol.Pharmacol.4: 10-14 (1968)

- 88) Teunissen, M.W. E.; Srivastava, A.K.; Breimer, D.D.: Influence of sex and oral contraceptive steroids on antipyrine metabolite formation. *Clin.Pharmac.Ther.*32: 240-246 (1982)
- 89) Tindall, V.R.; Beazley, J.M.: An assessment of changes in liver function during normal pregnancy - using a modified bromsulphthalein test. *J.Obst.Gynaec.Brit.Cwlth* 72: 717-736 (1965)
- 90) Toverud, E.-L.; Boobis, A.R.; Brodie, M.J.; Murray, S.; Bennett, P.N.; Whitmarsh, V.; Davies, D.S.: Differential induction of antipyrine metabolism by rifampicin. *Eur.J.Clin.Pharmacol.*21: 155-160 (1981)
- 91) Ullrich, V.: Die Rolle des Cytochrom P-450 bei der Aktivierung von Pharmaka. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*27(II): 1821-1827 (1977)
- 92) Vesell, E.S.: The antipyrine test in clinical pharmacology: Conceptions and misconceptions. *Clin.Pharmac.Ther.*26: 275-286 (1979)
- 93) Vesell, E.S.: On the significance of host factors that affect drug disposition. *Clin.Pharmac.Ther.*31: 1-7 (1982)
- 94) Vesell, E.S.; Penno, M.B.: Assessment of methods to identify sources of interindividual pharmacokinetic variations. *Clin.Pharmacokin.*8: 378-409 (1983)
- 95) Vestal, R.E.; Norris, A.H.; Tobin, J.D.; Cohen, B.H.; Shock, N.W.; Andres, R.: Antipyrine metabolism in man. Influence of age, alcohol, caffeine, and smoking. *Clin.Pharmac.Ther.*18: 425-432 (1975)
- 96) Vuitton, D.; Miguet, J.P.; Camelot, G.; Delatin, Ch.; Joame, Ch.; Bechtel, P.; Gillet, M.; Carayou, P.: Relationship between metabolic clearance rate of antipyrine and hepatic microsomal drug-oxidizing enzyme activities in humans without liver disease. *Gastroenterology* 80: 112-118 (1981)
- 97) Wilkinson, G. R.; Shand, D.G.: A physiological approach to hepatic drug clearance. *Clin.Pharmacol.Ther.*18: 377-390 (1975)
- 98) Wilson, K.; Oram, M.; Horth, C.E.; Burnett, D.: The influence of the menstrual cycle on the metabolism and clearance of metaqualone. *Br.J.Clin.Pharmac.*14: 333-339 (1982)
- 99) Wittfoth, W.; Nau, H.; Rating, H.; Helge, H.: ¹³C-labelled valproic acid pulse dosing during steady state antiepileptic therapy for pharmacokinetic studies during pregnancy. In: Schmidt et al.(Eds.) *Stable Isotopes*, 265-270 (Elsevier, Amsterdam, 1982)

Hiermit möchte ich Herrn Prof. Dr. Nau und seiner Arbeitsgruppe ganz herzlich für die bereitwillige Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit danken.

Besonders zu bedanken habe ich mich bei den untersuchten Frauen, die sich in einer äußerst schwierigen Lebenssituation zum Mitwirken an dieser Untersuchung bereiterklärt haben.

LEBENS LAUF

Geboren	am 14. Juli 1956 als Sohn des Lehrers Dr. W. Loock und der Hauswirtschafts- meisterin Ingeborg Loock, geb. Angerstein
Schulbildung:	1962 - 1966 Besuch der Volksschule in Braunschweig, 1966 - 1975 Besuch des humanistischen Gymnasiums in Braunschweig, 1975 Reifeprüfung
Dienst	1975 - 1977 Zivildienst im Rettungsdienst des DRK, Kaltenkirchen/Holst.
Studium	1977 - 1984 Medizinstudium an der Freien Universität Berlin 1982 - 1984 Doktorarbeit im Institut für Toxikologie und Embryonalpharmakologie der FU Berlin bei Prof. Nau
Familie	Verheiratet mit der Medizinstudentin Ingrid Leistner-Loock, 1983 Geburt des Sohnes Carlo Johannes
Beruf	Seit 1984 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Physiologie der FU Berlin bei Prof. Dr. H.D.Schmidt

